



# Woretygen neparwówek (Luxturna<sup>®</sup>) w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65*

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2021

#### Autorzy

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

#### Wkład pracy

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

#### Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Novartis Poland Sp. z o.o.. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

#### Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

#### Zamawiający

Novartis Poland Sp. z o.o.  
ul. Marynarska 15  
02-674 Warszawa  
Polska  
[www.novartis.com](http://www.novartis.com)

# Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	4
Streszczenie .....	6
<b>1 Cel analizy .....</b>	<b>8</b>
<b>2 Metody .....</b>	<b>9</b>
2.1 Strategia i technika analityczna.....	9
2.2 Perspektywa analizy .....	9
2.3 Horyzont czasowy .....	9
2.4 Populacja .....	9
2.5 Model.....	10
2.5.1 Struktura modelu .....	10
2.5.2 Stany zdrowia .....	13
2.5.3 Adaptacja modelu dla Polski .....	14
2.6 Parametry kliniczne.....	14
2.6.1 Prawdopodobieństwo przejść między stanami zdrowia w horyzoncie badania klinicznego .....	15
2.6.2 Krzywe przeżycia dla stanów zdrowia z modelu.....	20
2.6.2.1 Dane .....	20
2.6.2.2 Metoda.....	21
2.6.2.3 Wyniki .....	22
2.6.2.4 Implementacja .....	25
2.6.3 Śmiertelność.....	26
2.6.4 Działania niepożądane .....	27
2.7 Koszty .....	27
2.7.1 Koszt leku.....	27
2.7.2 Koszt podania leku.....	28
2.7.3 Koszt terapii immunomodulującej .....	28
2.7.4 Koszt diagnostyki i monitorowania w PL.....	29
2.7.5 Koszty porad ambulatoryjnych.....	31
2.7.6 Koszty działań niepożądanych .....	31
2.7.7 Koszty związane ze stanem zdrowia .....	32
2.7.7.1 Hospitalizacje .....	32
2.7.7.2 Rehabilitacja .....	33
2.7.7.3 Wyroby medyczne.....	35
2.7.7.4 Koszt leczenia depresji.....	37
2.8 Koszty pośrednie .....	39
2.9 Użyteczności .....	41

2.9.1	Użyteczności stanów zdrowia .....	41
2.9.2	Zmniejszenie użyteczności z powodu działań niepożądanych .....	43
2.9.3	Zmniejszenie użyteczności opiekunów .....	43
2.9.4	Zmniejszenie użyteczności spowodowane operacją .....	44
2.9.5	Zwiększenie użyteczności z powodu zwiększenia czułości na światło .....	44
2.10	Zestawienie parametrów modelu .....	44
2.11	Analiza progowa .....	46
2.12	Analiza wrażliwości .....	46
2.13	Analiza probabilistyczna .....	50
2.14	Dyskontowanie .....	50
2.15	Walidacja .....	50
2.15.1	Walidacja wewnętrzna .....	50
2.15.2	Walidacja konwergencji .....	50
2.15.3	Walidacja zewnętrzna .....	56
<b>3</b>	<b>Wyniki .....</b>	<b>57</b>
3.1	Scenariusz podstawowy .....	57
3.2	Analiza wrażliwości .....	58
3.2.1	Scenariuszowa analiza wrażliwości .....	58
3.2.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	63
<b>4</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>67</b>
<b>5</b>	<b>Dyskusja .....</b>	<b>68</b>
<b>6</b>	<b>Wnioski .....</b>	<b>70</b>
<b>7</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>71</b>
7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych .....	71
7.2	Przegląd systematyczny użyteczności .....	79
7.3	Dane uzupełniające dotyczące modelownia .....	87
7.4	Dane kosztowe uzupełniające .....	88
7.5	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami .....	90
<b>Spis rycin .....</b>		<b>92</b>
<b>Spis tabel .....</b>		<b>93</b>
<b>Bibliografia .....</b>		<b>97</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

AIC	kryterium informacyjne Akaikego (ang. <i>Akaike information criterion</i> )
AMA	American Medical Association
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BCVA	najlepiej skorygowana ostrość wzroku (ang. <i>Best-corrected visual acuity</i> )
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne Schwartza (ang. <i>Bayesian information criterion</i> )
CF	liczenie palców (ang. <i>counting fingers</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CUA	analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i> )
EQ-5D	<i>EuroQol-5 Dimension</i>
EQ-5D-5L	<i>5-level version of EuroQol-5 Dimension</i>
ERG	<i>Evidence Review Group</i>
FST	próg czułości na światło w pełnym polu (ang. <i>full-field light sensitivity threshold</i> )
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HM	ruchy ręki (ang. <i>hand motion</i> )
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
HS	stan zdrowia (ang. <i>health state</i> )
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
HUI3	<i>Health Utility Index 3</i>
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost effectiveness ratio</i> )
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
IRD	dziedziczne dystrofie siatkówki (ang. <i>Inherited retinal dystrophies</i> )
JGP	jednorodna grupa pacjentów
LCA	wrodzona ślepota Lebera/wrodzona amauroza Lebera (ang. <i>Leber's Congenital Amaurosis/Leber congenital amaurosis</i> )
ll	logarytm wiarygodności (ang. <i>log-likelihood</i> )
LOCF	metoda przeniesienia ostatniej obserwacji (ang. <i>Last observation carried forward</i> )
logMAR	<i>Logarithm of the Minimum Angle of Resolution</i>
LP	percepcja światła (ang. <i>light perception</i> )
mITT	zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
MLMT	obuoczny test mobilności multiluminacji (ang. <i>Multi-luminance mobility test</i> )
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NLP	brak percepcji światła (ang. <i>no light perception</i> )
OCT	optyczna koherentna tomografia oka

PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i> )
QALY	rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i> )
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<i>RPE65</i>	nazwa genu
RPE65 NHx	akronim badania naturalnego przebiegu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu <i>RPE65</i>
■	■
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TTO	metoda handlowania czasem (ang. <i>time trade off</i> )
VA	ostrość wzroku (ang. <i>visual acuity</i> )
VF	pole widzenia (ang. <i>visual field</i> )
VN	woretygen neparwówek
ZIN	<i>Zorginstituut Nederland</i>

# Streszczenie

## Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej woretygeny neparwówek (Luxturna®) w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu RPE65 w porównaniu z brakiem interwencji.

## Metody

Analizę przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności (CUA). Wykorzystano zaadaptowany model Markowa dostarczony przez zleceniodawcę. Efektywność kosztową woretygeny neparwówek (VN) porównano z efektywnością kosztową braku interwencji.

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W ramach analizy wrażliwości przedstawiono również oszacowania z perspektywy społecznej z uwzględnieniem kosztów pośrednich wynikających z utraty produktywności.

Charakterystykę populacji oparto na danych z badania randomizowanego Russel 2017. Badanie Russel 2017 było źródłem danych od określenia skuteczności terapii lekiem Luxturna®. Przebieg progresji widzenia u pacjentów bez interwencji określono na podstawie wyników badania naturalnego przebiegu choroby.

Efekt terapeutyczny leku może się utrzymywać do końca życia pacjenta, tj. przez około 70 lat. W niniejszej analizie założono utrzymywanie się efektu przez 40 lat, tj. w połowie okresu wyznaczonego przez najdłuższy czas obserwacji, tj. 7,5 roku oraz maksymalny czas życia pacjenta, tj. 70 lat. Biorąc pod uwagę zakres 7,5-70 lat oraz brak dowodów wskazujących na możliwość zanikania skuteczności założenie o utrzymywaniu się efektu terapeutycznego przez 40 lat wydaje się uzasadnione.

W modelu uwzględniono koszt leku, programu lekowego (koszt podania leku, monitorowania efektów leczenia, diagnostyki), terapii immunomodulującej, leczenia działań niepożądanych, dodatkowych hospitalizacji wynikających z zaburzeń widzenia, rehabilitacji, wyrobów medycznych, leczenia depresji.

Użyteczności poszukiwano w ramach przeglądu systematycznego. Do modelu wprowadzono wartości użyteczności w oparciu o metodę EQ-5D wyznaczone dla populacji docelowej.

Model poddano walidacji. W ramach walidacji konwergencji wykonano przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących VN.

Przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości istotnych parametrów analizy oraz analizę probabilistyczną.

## Wyniki

Zastosowanie leku Luxturna® pozwala uzyskać

[Redacted content]

## Wnioski

[Redacted text block]



# 1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej woretygeny neparwówek (Luxturna®) w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65* w porównaniu z brakiem interwencji.

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO.

<b>Populacja</b>	Dorośli oraz dzieci i młodzież z utratą wzroku z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej przez potwierdzone bialleliczne mutacje genu <i>RPE65</i> oraz u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki.
<b>Interwencja</b>	Woretygen neparwówek (Luxturna®)
<b>Komparator</b>	Brak interwencji
<b>Wyniki</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efekty zdrowotne w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY)</li> <li>• Efekty zdrowotne w postaci lat życia bez ślepoty</li> <li>• Koszt leczenia</li> <li>• Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)</li> <li>• Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności</li> </ul>

## 2 Metody

### 2.1 Strategia i technika analityczna

Terapia lekiem Luxturna® wiąże się z dodatkowymi efektami zdrowotnymi względem braku interwencji (AK 2020). Tym samym wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA), gdzie efekty zdrowotne były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Wyniki CUA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR).

### 2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami (MZ 2021a) analizę ekonomiczną przeprowadzono z dwóch perspektyw: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta. W ramach analizy wrażliwości przeanalizowano również scenariusz z perspektywy społecznej z uwzględnieniem kosztów pośrednich związanych z utratą produktywności.

### 2.3 Horyzont czasowy

Leczenie lekiem Luxturna® wpływa na jakość wzroku pacjenta. Efekty zdrowotne utrzymywały się w całym horyzoncie trwania badania. Dotychczasowe dane nie wskazują na zanik efektu terapeutycznego tym samym spodziewane jest długotrwałe utrzymywanie się efektu terapeutycznego.

W związku z powyższym analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym. Kohortę symulowano maksymalnie do 100. urodzin.

Założenia dotyczące czasu utrzymywania się efektów leczenia zostaną opisane w osobnym rozdziale 2.5.1.

### 2.4 Populacja

Modelowaną populację będą stanowić pacjenci z utratą wzroku z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej przez potwierdzone białeliczne mutacje genu *RPE65* oraz u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki. Jest ona zgodna z określoną w analizie problemu decyzyjnego (APD 2020).

W modelu do parametrów charakteryzujących populację docelową należą:

- średni wiek kohorty;
- odsetek mężczyzn;
- stan wzroku pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia.

Dane dotyczące charakterystyki pacjentów pochodziły z badania klinicznego leku Luxturna® Russel 2017. Kryteria kwalifikacji pacjentów do badania klinicznego odpowiadają kryteriom kwalifikacji do programu lekowego. Program lekowy będzie realizowany w wyspecjalizowanych ośrodkach w Polsce. Realizacja programu lekowego przez wyspecjalizowane ośrodki będzie zbliżona do schematu rekrutacji do badania klinicznego (odbywającego się również

poprzez wyspecjalizowane ośrodki). Ponadto wykorzystanie charakterystyki pacjentów z badania Russel 2017 zapewnia spójność z danymi o skuteczności leczenia, które również pochodziły z tego samego badania.

W ramach analizy wrażliwości będą przedstawione wyniki uwzględniające charakterystykę populacji w badaniu RPE65 NHx.

W Tab. 3 zamieszczono wartości wejściowe do modelu dla parametrów określających charakterystykę populacji przy założeniu, że jakość widzenia określana jest jako średnia dla obu oczu. Wartości dla alternatywnego scenariusza zamieszczono w rozdziale dotyczącym analizy wrażliwości (patrz 2.12).

Tab. 2. Charakterystyka modelowanej populacji: średni wiek, odsetek mężczyzn.

Parametr	Russel 2017	RPE65 NHx
Średni wiek [lata]	15,1	15,0
Odsetek mężczyzn [%]	42%	40%

Tab. 3. Odsetek pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia w momencie rozpoczęcia leczenia. Jakość widzenia określana jako średnia dla obu oczu.

Stan zdrowia	Definicja stanu zdrowia	Odsetek pacjentów w badaniu Russel 2017	Odsetek pacjentów w badaniu RPE65 NHx (NICE 2019, str. 611)
HS1	Umiarkowane upośledzenie widzenia	23%	57%
HS2	Ciężkie upośledzenie widzenia	32%	29%
HS3	Głębokie upośledzenie widzenia	23%	6%
HS4	Widzenie ograniczone do możliwości liczenia palców	19%	4%
HS5	Widzenie ograniczone do obserwacji ruchów ręki, percepcji światła lub brak percepcji światła	3%	3%

## 2.5 Model

### 2.5.1 Struktura modelu

Analizę wykonano na podstawie modelu zaimplementowanego w programie Microsoft Excel dostarczonego przez wnioskodawcę.

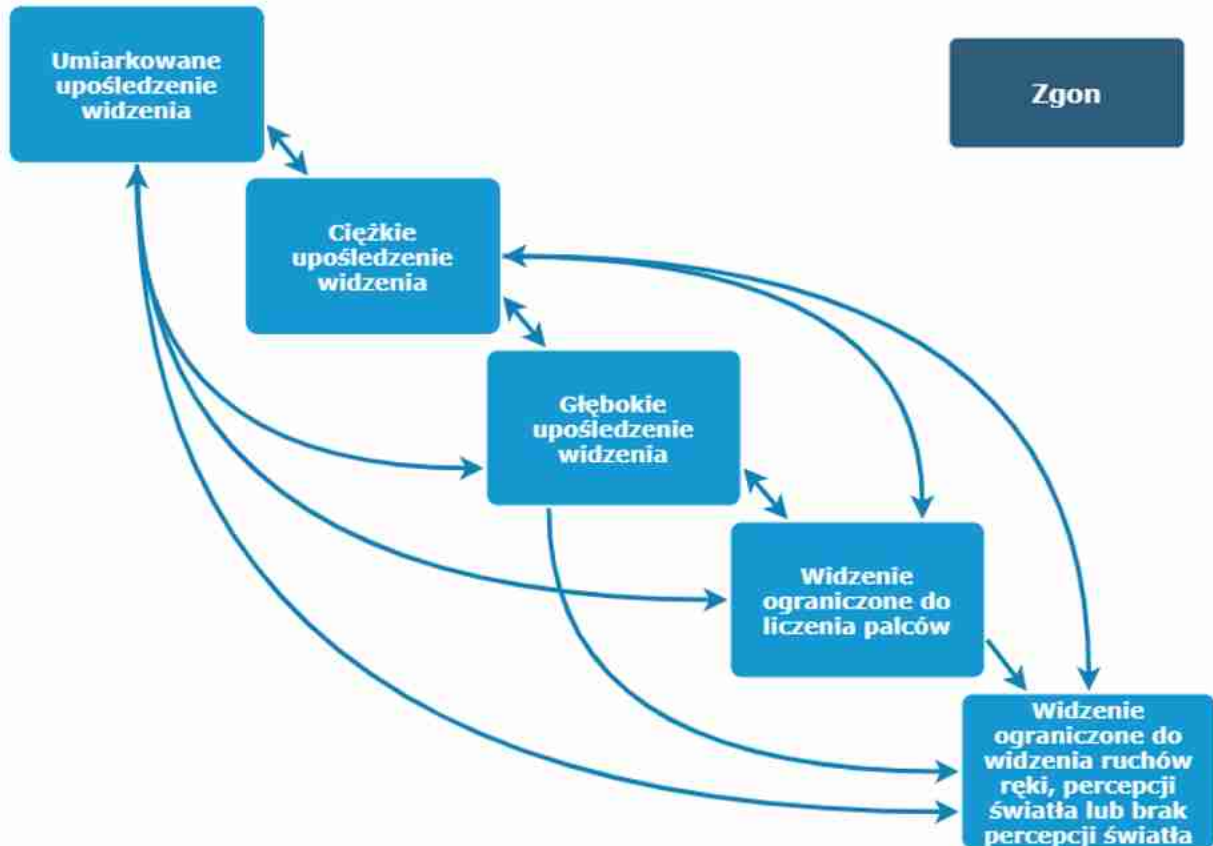
Wykorzystany model jest modelem Markowa. Wyróżniono:

- 5 stanów zdrowia związanych ze stanem widzenia u pacjenta:
  - HS1: umiarkowane upośledzenie widzenia;
  - HS2: ciężkie upośledzenie widzenia;
  - HS3: głębokie upośledzenie widzenia;

- HS4: widzenie ograniczone do możliwości liczenia palców;
- HS5: widzenie ograniczone do możliwości obserwacji ruchów ręki (HM), percepcji światła (LP) lub brak percepcji światła (NLP);
- stan pochłaniający (zgon).

Możliwości przejścia pomiędzy stanami zdrowia ilustruje struktura modelu przedstawiona na Ryc. 1.

Ryc. 1. Struktura modelu.



Uwaga: W fazie długookresowej możliwe jest przejście tylko do gorszego stanu zdrowia

W modelu horyzont czasowy jest podzielony na następujące fazy:

- fazę wstępną (ang. *initial phase*);
- fazę długookresową (ang. *long-term phase*)
  - w ramach fazy długookresowej dla VN wyróżniono fazę stabilizacji, podczas której utrzymywana jest skuteczność terapii.

Do określenia prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia w fazie wstępnej, tj. między początkiem leczenia do roku od rozpoczęcia terapii, wykorzystano dane z badania Russel 2017. W badaniu Russel 2017 nie obserwowano znaczących zmian zdolności widzenia w następnych latach stąd też dane z 2 i 3 roku, choć dostępne, nie zostały wykorzystane w modelowaniu. Tylko u jednego pacjenta z grupy VN obserwowano przejście między stanami

zdrowia podczas 2 i 3 roku. Tym samym na podstawie obserwacji z badania Russel 2017 założono utrzymywanie się efektu leczenia w fazie stabilizacji (po 1. roku).

W modelu jest możliwość określenia czasu trwania fazy stabilizacji (tj. utrzymywania się pełnego efektu terapeutycznego). W niniejszej analizie założono, że faza stabilizacji będzie trwała do 40 lat od rozpoczęcia leczenia.

Takie założenie jest uzasadnione biorąc pod uwagę, że:

- w badaniach klinicznych nie obserwowano utraty efektu leczenia:
  - w badaniu 101 i 102 zaobserwowano poprawę progu czułości na światło w pełnym polu (FST)<sup>1</sup> utrzymujące się w maksymalnym okresie obserwacyjnym odpowiednio przez 7,5 roku i 4 lata (Chung 2019);
  - w badaniu Russel 2017 poprawa MLMT i FST po leczeniu VN utrzymywała się w maksymalnym okresie obserwacyjnym, tj. 4 lata;

Efekt terapeutyczny może się utrzymywać do końca życia pacjenta. W niniejszej analizie założono utrzymywanie się efektu przez 40 lat podobnie jak w analizie złożonej do NICE, tj. w połowie okresu wyznaczonego przez najdłuższy czas obserwacji, tj. 7,5 roku oraz przewidywany średni czas życia pacjenta, tj. 70 lat. Biorąc pod uwagę zakres 7,5-70 lat założenie o utrzymywaniu się efektu terapeutycznego przez 40 lat jest uzasadnione. Następnie modelowana jest faza długookresowa.

W fazie długookresowej pogorszenie widzenia prognozowane jest na podstawie danych z badania naturalnego przebiegu choroby RPE65 NHx. Faza długookresowa rozpoczyna się po pierwszym roku dla ramienia braku interwencji oraz po ustąpieniu efektu terapeutycznego w ramieniu VN, tj. po 40 latach w scenariuszu podstawowym.

Model umożliwia założenie stopniowej utraty skuteczności leczenia dla VN w fazie długookresowej poprzez określenie czasu trwania zaniku efektu leczenia. W scenariuszu podstawowym założono natychmiastową utratę skuteczności leczenia po 40 latach, natomiast w ramach analizy wrażliwości założono 10-letni okres utraty efektu następujący po fazie stabilizacji.

W scenariuszu podstawowym założono, że ryzyko progresji do gorszego stanu zdrowia w fazie długookresowej będzie takie samo w ramieniu VN i braku interwencji. W modelu dopuszczono możliwość, że ryzyko progresji będzie mniejsze u pacjentów leczonych VN. W analizie wrażliwości przeanalizowano scenariusz, w którym założono ryzyko zmniejszone o 25%. Takie założenie wynikało z faktu, że około 25% siatkówki jest poddawanych terapii podczas zabiegu z użyciem VN.

W fazie długookresowej możliwe jest przejście tylko do gorszego stanu zdrowia.

Z każdego ze stanów zdrowia istnieje możliwość przejścia do stanu pochtaniającego (zgon). Zaobserwowano powiązanie obniżonej ostrości wzroku ze zwiększoną śmiertelnością, a taki efekt był uwzględniony w innym wniosku refundacyjnym dla chorób wzroku (NICE 2013). Większość danych wskazujących na zwiększenie śmiertelności dotyczy populacji osób starszych. Brak jest danych oceniających wpływ pogorszenia widzenia na śmiertelność w młodszych grupach wiekowych. Nie można wykluczyć, że pogorszenie widzenia może prowadzić

---

<sup>1</sup> FST jest wysoce skorelowany z MLMT (Chung 2017)

do zwiększenia śmiertelności w młodszej grupie podobnie jak to ma miejsce w starszej grupie wiekowej. Biorąc pod uwagę brak danych dla osób młodszych w scenariuszu podstawowym założono brak zwiększenia śmiertelności w modelowanej populacji. Scenariusz z uwzględnieniem zwiększonej śmiertelności był przedmiotem analizy wrażliwości.

W modelu cykl miał długość 1 roku z uwagi na relatywnie wolną progresję wzroku w tej populacji chorych. W pierwszym cyklu modelu zastosowano korektę 1/12 cyklu by odzwierciedlić natychmiastową poprawę związaną z podaniem VN, która była obserwowana po miesiącu od zabiegu (Macguire 2019).

## 2.5.2 Stany zdrowia

Stany zdrowia zostały wyróżnione w modelu bazując na gorszej wartości spośród dwóch parametrów charakteryzujących widzenie pacjenta: ostrości widzenia (VA) i pola widzenia (VF). Zastosowano wartości odcięcia z wytycznych *American Medical Association* (AMA 2007, Tab. 4).

Tab. 4. Wytyczne *American Medical Association* dotyczące podziału upośledzenia widzenia na klasy (AMA 2007).

Klasa upośledzenia widzenia	VA (logMAR)	VF (°)
Umiarkowanie upośledzenie widzenia	Lepiej niż 1,0	> 240
Ciężkie upośledzenie widzenia	1,0 - 1,4	≤ 240 i > 144
Głębokie upośledzenie widzenia	1,4 - 1,8	≤ 144 i > 48
Prawie ślepotą	Gorzej niż 1,8	≤ 48
Ślepotą	Brak percepcji światła	Brak pola widzenia

W badaniu Russel 2017 VA dorosłych było oceniane przy użyciu testu ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*), który mierzył VA w jednostkach LogMAR. Test ten nie jest odpowiedni dla młodszych dzieci, których VA została oceniona wykorzystując optotypy HOTV. Wartości uzyskane z wykorzystaniem HOTV wyrażone w skali Snellena zostały przekonwertowane na skalę LogMAR. Wykorzystano następujące równanie:

$$\text{LogMAR} = -\text{Log}\left(\frac{\text{wartość licznika wyniku w skali Snellen}}{\text{wartość mianownika wyniku w skali Snellen}}\right)$$

Pole widzenia w modelu zdefiniowane biorąc pod uwagę perymetr Goldmanna wykorzystujący cel III4e.

Modelowane stany zdrowia odpowiadają wytycznym AMA z wyjątkiem dwóch najgorszych stanów: „prawie ślepotą” i „ślepotą”, które w modelu zostały uwzględnione pod postacią stanu widzenie ograniczonego do liczenia palców (CF) oraz widzenia ograniczonego do widzenia ruchu ręki (HM), percepcji światła (LP) lub braku percepcji światła (NLP). Zmiana względem wytycznych dla dwóch najgorszych stanów zdrowia bazowała na:

- informacji z publikacji Brown 1999, wskazującej na znaczące różnicowanie użyteczności stanu zdrowia pomiędzy CF a pozostałymi stanami (HM, LP, NLP);
- danych z badania naturalnego przebiegu choroby, w którym przeprowadzono zbyt mało obserwacji dla stanów HM, LP oraz NLP, aby można było wiarygodnie oceniać oddzielnie te stany zdrowia.

Podsumowanie dotyczące wyróżnionych w modelu stanów zdrowia wraz z informacją o wartościach VA i VF zamieszczono w Tab. 5.

Tab. 5. Stany zdrowia wyróżnione w modelu wraz z informacją o wartościach granicznych dla VA i VF.

Stan zdrowia		Gorszy spośród dwóch poniższych stanów:		
Oznaczenie	Nazwa	VA (LogMAR)		VF (°)
HS1	Umiarkowane upośledzenie widzenia	Lepiej niż 1,0	Lub	> 240
HS2	Ciężkie upośledzenie widzenia	1,0 - 1,4	Lub	≤ 240 i > 144
HS3	Głębokie upośledzenie widzenia	1,4 - 1,8	Lub	≤ 144 i > 48
HS4	Widzenie ograniczone do możliwości liczenia palców	1,8 - 3,0	Lub	≤ 48
HS5	Widzenie ograniczone do obserwacji ruchów ręki (HM), percepcji światła (LP) lub brak percepcji światła (NLP)	Gorzej niż 3,0 lub widzenie ograniczone do HM, LP, lub NLP	-	-

W scenariuszu podstawowym dopasowanie do stanu zdrowia bazowało na gorszym z dwóch parametrów VA i VF obliczonych jako średnia dla obu oczu. Modelowanie na podstawie średniej z obu oczu w porównaniu do modelowania na podstawie lepiej widzącego oka pozwala lepiej uchwycić zmiany widzenia obydwu oczu. Aczkolwiek zmiana sposobu modelowania na lepiej widzące oko nie wpłynęła znacząco na wyniki analizy (patrz wyniki analizy wrażliwości).

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono scenariusz, w którym podstawą do wyróżnienia stanów zdrowia był tylko parametr VF.

### 2.5.3 Adaptacja modelu dla Polski

W ramach adaptacji modelu wykonano:

- analizę struktury modelu i jej zgodności z zapisami wnioskowanego programu lekowego;
- wprowadzenie danych kosztowych związanych z realizacją refundacji w ramach wnioskowanego programu lekowego;
- poszukiwanie polskich danych dotyczących zużycia i oszacowanie polskich danych kosztowych;
- wprowadzenie stóp dyskontowych zgodnych z wytycznymi (AOTMiT 2016).

## 2.6 Parametry kliniczne

W modelowaniu wykorzystano dane z badań klinicznych do:

- określenia prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia w horyzoncie trwania badania;
- wyznaczenia długotrwałych krzywych przeżycia dla stanów zdrowia z modelu;
- wyznaczenia prawdopodobieństwa działań niepożądanych;

Wykorzystano również dane z badań klinicznych dotyczące MLMT i FST.

### 2.6.1 Prawdopodobieństwo przejść między stanami zdrowia w horyzoncie badania klinicznego

Do określenia macierzy prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia dla VN i braku interwencji wykorzystano dane z badania klinicznego Russel 2017.

W ramach scenariusza analizy wrażliwości w oszacowaniu dla VN uwzględniono także dane od pacjentów, którzy stanowili grupę kontrolną, ale po roku zgodnie z protokołem zastosowano u nich leczenie VN (*cross-over*). Uwzględnienie tych pacjentów miało na celu poprawę precyzji oszacowań poprzez zwiększenie populacji pacjentów leczonych VN. Taka analiza nie odzwierciedla procesu randomizacji stąd też stanowiła tylko element analizy wrażliwości. W scenariuszu podstawowym wykorzystano dane dla grup zgodnie z randomizacją.

Podsumowując oszacowano prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia:

- dla scenariusza podstawowego
- oraz dla następujących scenariuszy:
  - z uwzględnieniem danych dla VN po *cross-over* pacjentów z grupy z brakiem interwencji;
  - prawdopodobieństwo przejść bazujące na zmianie tylko parametru VF (stany zdrowia zdefiniowane tylko na podstawie VF, patrz 2.5.2);
  - prawdopodobieństwo przejść bazujące na lepiej widzącym oku (wyniki do określenia stanu zdrowia z lepiej widzącego oka, natomiast w scenariuszu podstawowym na podstawie średniej dla obu oczu, patrz 2.5.2).

Dane dotyczące przejść między stanami zdrowia pochodziły z badania Russel 2017 z obserwacji z początku badania oraz po roku. Dane po roku nie były dostępne dla 2 pacjentów, którzy zostali wycofani z badania. Tym samym analizę wykonano w populacji mITT, tj. bez danych pacjentów wycofanych z badania. W populacji mITT znalazło się 20 pacjentów z ramienia VN oraz 9 pacjentów z ramienia z brakiem interwencji. Jedynym wyjątkiem była analiza danych dla scenariusza, w którym stany zdrowia zdefiniowane były tylko poprzez parametr VF. W tym scenariuszu pomiar z początku badania nie był dostępny dla 1 pacjenta z ramienia VN, stąd też w analizie wykorzystano dane dla 19 pacjentów z ramienia VN.

Dane dotyczące stanów zdrowia dla scenariusza podstawowego zostały zamieszczone w Tab. 6 dla ramienia VN i w Tab. 7 dla ramienia z brakiem interwencji. Dane dla alternatywnych scenariuszy zamieszczone w dokumencie elektronicznym dołączonym do wniosku na arkuszu „Trial”.



Tab. 6. Dane dotyczące stanów zdrowia na początku badania i po roku dla ramienia VN badania Russel 2017.

		Stan zdrowia po 1 roku				
		HS1	HS2	HS3	HS4	HS5
Stan zdrowia na początku badania	HS1	4	0	0	0	0
	HS2	5	1	0	0	0
	HS3	3	3	0	0	0
	HS4	2	0	1	1	0
	HS5	0	0	0	0	0

Tab. 7. Dane dotyczące stanów zdrowia na początku badania i po roku dla ramienia z brakiem aktywnej interwencji badania Russel 2017.

		Stan zdrowia po 1 roku				
		HS1	HS2	HS3	HS4	HS5
Stan zdrowia na początku badania	HS1	3	0	0	0	0
	HS2	1	2	0	1	0
	HS3	0	0	1	0	0
	HS4	0	0	1	0	0
	HS5	0	0	0	0	0

W badaniu nie wystąpiło przejście z 5. stanu zdrowia (widzenie ograniczone do obserwacji ruchów ręki, percepcji światła lub brak percepcji światła) w żadnym z analizowanych scenariuszy. W scenariuszu podstawowym na początku badania 3% pacjentów było w HS5, tj. 1 pacjent z 31. Pacjent ten następnie wycofał się z badania i nie było dla niego dostępnego pomiaru po roku od rozpoczęcia badania a tym samym nie było możliwe określenie prawdopodobieństwa przejścia dla tego stanu zdrowia.

W modelu zastosowano 2 sposoby rozwiązania opisanego wyżej braku danych:

- 1 rozwiązanie: pacjenci będący na początku w stanie zdrowia bez danych dotyczących prawdopodobieństwa przejścia do innego stanu zdrowia po roku pozostają w tym samym stanie zdrowia;
- 2 rozwiązanie: pacjenci będący na początku w stanie zdrowia bez danych dotyczących prawdopodobieństwa przejścia do innego stanu zdrowia po roku zmieniają stan zdrowia o taką samą liczbę stanów zdrowia jak obserwowana dla poprzedniego stanu zdrowia;
  - na przykład, prawdopodobieństwo przejścia ze stanu HS4 do HS1 (poprawy o 3 stany zdrowia) wynosiło 50% dla ramienia VN. Biorąc pod uwagę przyjęte założenie, prawdopodobieństwo przejścia z HS5 do HS2 (poprawy o 3 stany zdrowia) będzie wynosiło 50%.

W scenariuszu podstawowym zastosowano 2. rozwiązanie. Takie założenie wybrano z uwagi na najbardziej odpowiadające praktyce klinicznej, gdyż można spodziewać się, że prawdopodobieństwa przejść dla stanów zdrowia bez danych będą zbliżone do obserwowanych dla wcześniejszego stanu zdrowia, czyli dla przejścia dla stanu HS5 na podstawie danych dla

stanu HS4. Macierze wyznaczone dla scenariusza podstawowego z zastosowaniem rozwiązania 2 zamieszczone są w Tab. 8 dla VN i w Tab. 9 dla braku interwencji.

Tab. 8. Macierz prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia dla ramienia VN. Scenariusz podstawowy.

		Stan zdrowia po 1 roku				
		HS1	HS2	HS3	HS4	HS5
Stan zdrowia na początku badania	HS1	100%	0%	0%	0%	0%
	HS2	83%	17%	0%	0%	0%
	HS3	50%	50%	0%	0%	0%
	HS4	50%	0%	25%	25%	0%
	HS5	0%	50%	0%	25%	25%

Tab. 9. Macierz prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia dla ramienia z brakiem aktywnej interwencji. Scenariusz podstawowy.

		Stan zdrowia po 1 roku				
		HS1	HS2	HS3	HS4	HS5
Stan zdrowia na początku badania	HS1	100%	0%	0%	0%	0%
	HS2	25%	50%	0%	25%	0%
	HS3	0%	0%	100%	0%	0%
	HS4	0%	0%	100%	0%	0%
	HS5	0%	0%	0%	100%	0%

Oszacowane macierze prawdopodobieństwa przejść opisane wyżej określono jako dokładne (w dokumencie elektronicznym określone są jako *Exact TP*).

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości oszacowano skorygowane macierze prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia. Uznano, że dokładne macierze lepiej odzwierciedlają dane z badania klinicznego niż macierze po korekcie. Poniżej opisano sposób wykonanej korekty.

W dokładnych macierzach niektóre prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia wynoszą 0% mimo, że teoretycznie są prawdopodobne. Na przykład w Tab. 8 50% pacjentów z HS4 na początku badania przechodzi do HS1, podczas gdy żaden pacjent nie przechodzi do HS2. Może być to wynikiem małej liczby pacjentów w badaniu Russel 2017.

Przeprowadzono następującą korektę danych:

- odsetek pacjentów przechodzących do HS1 z jakiegokolwiek innego stanu zdrowia jest taki sam jak w dokładnych macierzach z uwagi na relatywnie dużą populację pacjentów przechodzących do HS1 z pozostałych stanów zdrowia;
- obserwowane prawdopodobieństwa przejścia do HS2, HS3, HS4 zostały skorygowane zgodnie z odsetkiem pacjentów doświadczających poprawy, pogorszenia lub braku zmiany stanu zdrowia;

- korekta przeprowadzona była w dwóch wariantach dla każdego stanu zdrowia osobno (zwana dalej zależną od stanu zdrowia) lub dla zgrupowanych stanów zdrowia (zwana dalej niezależną od stanu zdrowia);
- dane do wykonania korekty, tj. informacje o poprawie, pogorszeniu lub braku zmiany dla każdego ze stanów osobno lub dla wszystkich zamieszczono w Tab. 10 dla VN i w Tab. 11 dla braku interwencji.

Tab. 10. Dane dotyczące poprawy, pogorszenia lub braku zmiany stanu zdrowia po roku od rozpoczęcia leczenia w ramieniu VN badania Russel 2017 (dane w modelu).

Stan zdrowia na początku badania	Pogorszenie stanu zdrowia	Bez zmiany stanu zdrowia	Poprawa stanu zdrowia
HS2	0	1	0
HS3	0	0	3
HS4	0	1	1
HS5	0	0	0
Ogółem (niezależnie od stanu zdrowia)	0	2	4

Tab. 11. Dane dotyczące poprawy, pogorszenia lub braku zmiany stanu zdrowia po roku od rozpoczęcia leczenia w ramieniu z brakiem aktywnej interwencji badania Russel 2017 (dane w modelu).

Stan zdrowia na początku badania	Pogorszenie stanu zdrowia	Bez zmiany stanu zdrowia	Poprawa stanu zdrowia
HS2	1	2	0
HS3	0	1	0
HS4	0	0	1
HS5	0	0	0
Ogółem (niezależnie od stanu zdrowia)	1	3	1

Prawdopodobieństwa przejść z korektą zależną od stanu zdrowia są przypisane następująco:

- odsetek z pogorszeniem jest dzielony po równo pomiędzy wszystkie stany zdrowia (HS2-HS5), które są gorsze niż stan zdrowia z początku badania;
- odsetek z poprawą jest dzielony po równo pomiędzy wszystkie stany zdrowia (HS2-HS5), które są lepsze niż stan zdrowia z początku badania;
- odsetek bez zmiany stanu zdrowia jest taki sam jak występujący w oszacowaniu dokładnych macierzy.

Macierze prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia z korektą zależną od stanu zdrowia zamieszczono w Tab. 12 dla VN i w Tab. 13 dla braku interwencji.

Macierze prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia z korektą niezależną od stanu zdrowia zamieszczono w

Tab. 14 dla VN i w Tab. 15 dla braku interwencji.

Tab. 12. Macierz prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia dla ramienia VN. Scenariusz analizy wrażliwości, korekta zależna od stanu zdrowia.

		Stan zdrowia po 1 roku				
		HS1	HS2	HS3	HS4	HS5
Stan zdrowia na początku badania	HS1	100%	0%	0%	0%	0%
	HS2	83%	17%	0%	0%	0%
	HS3	50%	50%	0%	0%	0%
	HS4	50%	13%	13%	25%	0%
	HS5	0%	25%	25%	25%	25%

Tab. 13. Macierz prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia dla ramienia z brakiem interwencji. Scenariusz analizy wrażliwości, korekta zależna od stanu zdrowia.

		Stan zdrowia po 1 roku				
		HS1	HS2	HS3	HS4	HS5
Stan zdrowia na początku badania	HS1	100%	0%	0%	0%	0%
	HS2	25%	50%	8%	8%	8%
	HS3	0%	0%	100%	0%	0%
	HS4	0%	50%	50%	0%	0%
	HS5	0%	33%	33%	33%	0%

Tab. 14. Macierz prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia dla ramienia VN. Scenariusz analizy wrażliwości, korekta niezależna od stanu zdrowia.

		Stan zdrowia po 1 roku				
		HS1	HS2	HS3	HS4	HS5
Stan zdrowia na początku badania	HS1	100%	0%	0%	0%	0%
	HS2	83%	17%	0%	0%	0%
	HS3	50%	33%	17%	0%	0%
	HS4	50%	17%	17%	17%	0%
	HS5	0%	22%	22%	22%	33%

Tab. 15. Macierz prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia dla ramienia z brakiem interwencji. Scenariusz analizy wrażliwości, korekta niezależna od stanu zdrowia.

		Stan zdrowia po 1 roku				
		HS1	HS2	HS3	HS4	HS5
Stan zdrowia na początku badania	HS1	100%	0%	0%	0%	0%
	HS2	25%	60%	5%	5%	5%
	HS3	0%	20%	60%	10%	10%
	HS4	0%	10%	10%	60%	20%
	HS5	0%	7%	7%	7%	80%

## 2.6.2 Krzywe przeżycia dla stanów zdrowia z modelu

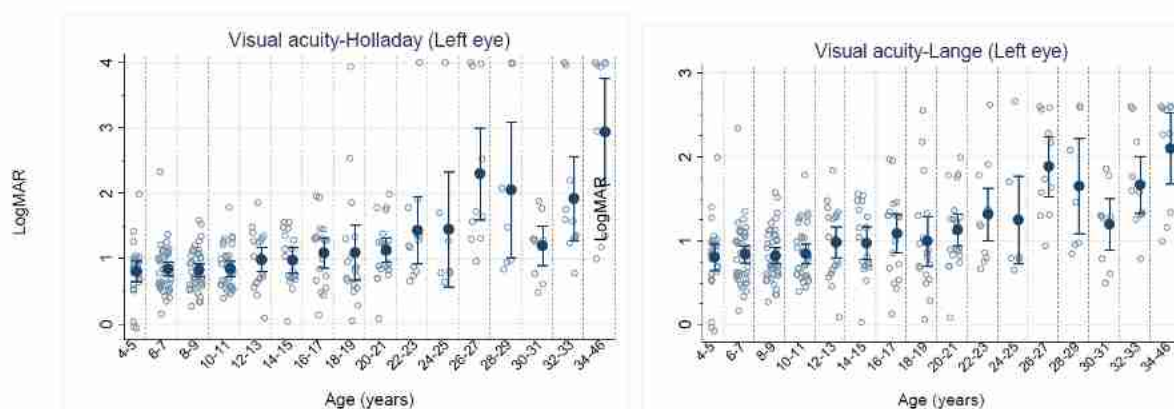
Dane z badania naturalnego przebiegu choroby u pacjentów z mutacją genu *RPE65* zostały wykorzystane do określenia długotrwałych krzywych przeżycia dotyczących jakości widzenia u pacjentów bez interwencji. Wyniki oszacowań zostały opublikowane w raporcie złożonym do NICE (NICE 2019).

### 2.6.2.1 Dane

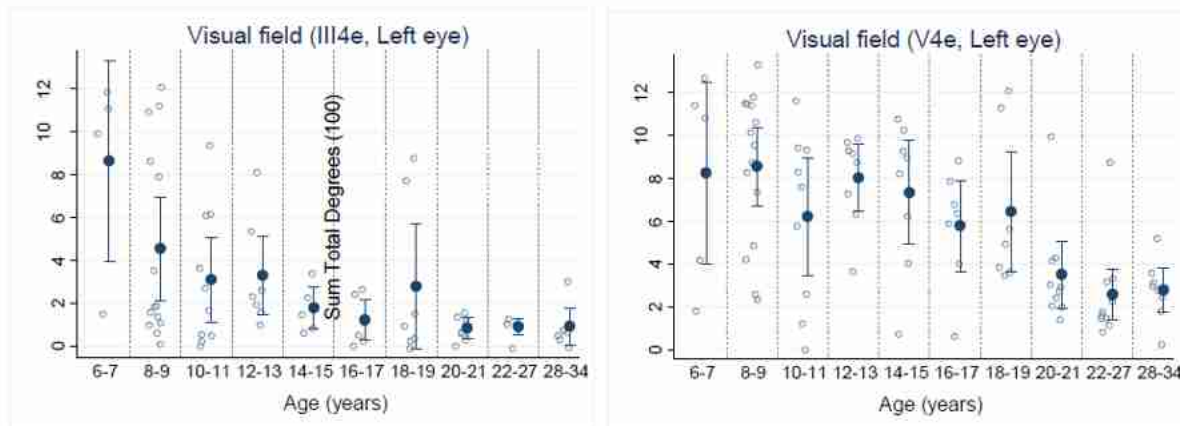
RPE65 NHx jest międzynarodowym, retrospektywnym badaniem zaplanowanym w celu określenia naturalnego przebiegu choroby u pacjentów z potwierdzoną bialleliczną mutacją w genie *RPE65*. Wszyscy pacjenci z potwierdzoną mutacją z 7 ośrodków zostali zakwalifikowani do badania a ich karty choroby zostały włączone do badania po zredagowaniu danych poufnych. Z kart choroby wyekstrahowano dane dotyczące choroby wzroku, wyników dotyczących oceny widzenia, które zostały poddane dalszej analizie.

W analizie uwzględniono 70 pacjentów. Średnia wieku wynosiła 15 lat (1-43 lat). Średnia długość czasu obserwacji wynosiła 7,28 lat. Analizy przeprowadzone w tej grupie chorych wskazywały na znaczący wpływ wieku na VA ( $p < 0,001$ ) zarówno dla lewego jak i prawego oka bez względu na skalę użytą do oceny. Korelacja między VA i wiekiem nie była liniowa i zmieniała się w zależności od przedziału wiekowego. Ponadto stwierdzono duży stopień zróżnicowania pomiędzy pacjentami, aczkolwiek uogólniając VA pogarszał się wraz z wiekiem (Ryc. 2). Stwierdzono negatywną korelację pomiędzy wiekiem a VF dla obu oczu. Wraz z wiekiem VF pogarszał się (Ryc. 3).

Ryc. 2. Zależność VA od wieku dla oka lewego w badaniu naturalnego przebiegu choroby na przykładzie oka lewego.



Ryc. 3. Zależność VF od wieku dla oka lewego w badaniu naturalnego przebiegu choroby na przykładzie oka lewego.



### 2.6.2.2 Metoda

Wykorzystano wielostanowy model progresji choroby stosując metodę opisaną przez Crowthera i Lamberta (Crowther 2017). Wielostanowy model progresji został oceniony ostatnio w wytycznych NICE *Decision Support Unit* (NICE DSU 2017) w kontekście modelowania przeżycia w onkologii (porównano go z modelem typu PSM (ang. *partition survival model*)). Poprzez sparametryzowanie ryzyka przejścia pomiędzy stanami zdrowia metoda Crowthera i Lamberta pozwala na przewidywanie przejścia w czasie dając jednocześnie możliwość wykonanie bardziej znaczących analiz wrażliwości. Na przykład nieparametryczne oszacowanie wielu prawdopodobieństw przejścia dla różnych przedziałów czasowych.

Model oraz definicje stanów zdrowia zostały opisane szczegółowo w rozdziale 2.5.2. W badaniu naturalnego przebiegu choroby nie zaobserwowano zgonów, dlatego były one modelowane oddzielnie (szczegóły dotyczące śmiertelności w rozdziale 2.6.3). Dla brakujących danych wykorzystano metodę LOCF (ang. *last observation carried forward*).

Wielostanowy model został zbudowany z założeniem występowania tylko progresji ślepoty, tj. założono brak możliwości poprawy wzroku. Wynikało z naturalnego przebiegu choroby i dodatkowo upraszczało model (w porównaniu z modelem pozwalającym na poprawę).

Zastosowany model jest parametrycznym modelem wielostanowym Markowa. Zastosowanie modelu Markowa zakłada, że prawdopodobieństwo przejścia do innego stanu zdrowia nie zależy od czasu spędzonego w danym stanie zdrowia.

Do oszacowania modeli statystycznych wykorzystano program Stata i pakiet *multistate*. Każdy oszacowany model zawiera parametry pozwalające określić każde możliwe przejście w ramach modelu wielostanowego. Model wykorzystuje założenie o proporcjonalności pomiędzy bazowymi funkcjami hazardu w ramach tego samego modelu dystrybucji (rozkładu). Testowano 6 rozkładów parametrycznych: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-logistyczny, log-normalny oraz uogólniony gamma. Modele porównano wykorzystując kryterium informacyjne Akaikego (AIC), Bayesowskie kryterium informacyjne Schwartz (BIC) oraz analizę reszt Coxa-Snella (Akaike 1974). Wykonano symulację a następnie graficzne przedstawienie wyników modelowania dla kohorty w najłżejszym stanie zdrowia (HS1).

### 2.6.2.3 Wyniki

W ramach niniejszej analizy wykorzystano dane 68 pacjentów. Charakterystyka populacji została opisana w RPE65 NHx. W Tab. 16 opisano dystrybucję pacjentów pomiędzy modelowane stany zdrowia na początku monitorowania ich stanu zdrowia.

Tab. 16. Odsetek pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia w momencie rozpoczęcia monitorowania w badaniu naturalnego przebiegu choroby (dane wnioskodawcy, NICE, str. 611).

Stan zdrowia	Liczba pacjentów	Odsetek
HS1	39	57%
HS2	20	29%
HS3	4	6%
HS4	3	4%
HS5	2	3%

W okresie objętym badaniem naturalnego przebiegu choroby wystąpiło 35 zmian stanów zdrowia.

Na podstawie wartości AIC oraz BIC za najbardziej dopasowany można uznać model o rozkładzie Weibulla (Tab. 17). Zbliżone dopasowanie obserwowano również dla modelu o rozkładzie log-logistycznym. Najgorzej dopasowanym rozkładem był rozkład wykładniczy. Nie zamieszczono wyników dla uogólnionego rozkładu gamma z uwagi, że nie był on zbieżny.

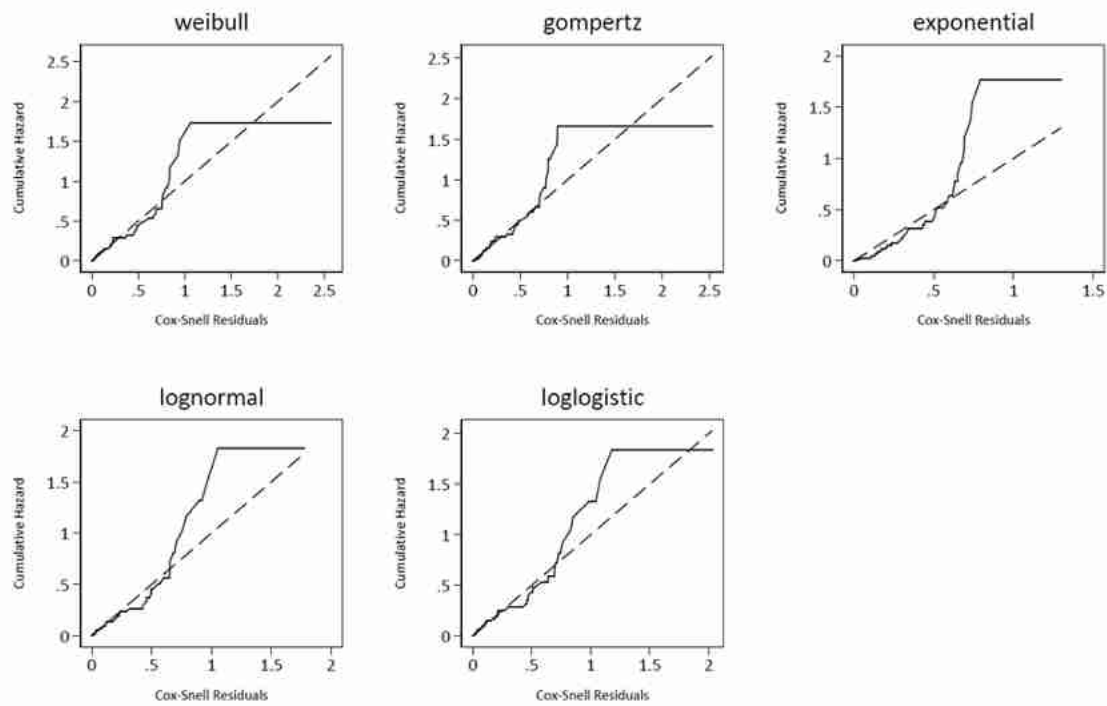
Tab. 17. Parametry do oceny dopasowania modelu do danych (dane wnioskodawcy, NICE 2019, str. 399).

Model	ll(null)	ll(model)	Stopnie swobody	AIC	BIC
Weibulla	-99,84588	-72,1818	11	166,3636	206,4635
Gompertza	-101,4888	-73,83043	11	169,6609	209,7608
Wykładniczy	-106,9358	-80,46559	10	180,9312	217,3856
Log-normalny	-100,4937	-73,96959	11	169,9392	210,0391
Log-logistyczny	-99,94929	-72,31193	11	166,6239	206,7238

ll- logarytm wiarygodności (log-likelihood)

Ocena wizualna reszt wskazuje, że najlepiej dopasowanym modelem jest oparty na rozkładzie Weibulla i Gompertza. Biorąc pod uwagę wizualną ocenę oraz kryteria AIC/BIC w scenariuszu podstawowym wybrano model o rozkładzie Weibulla.

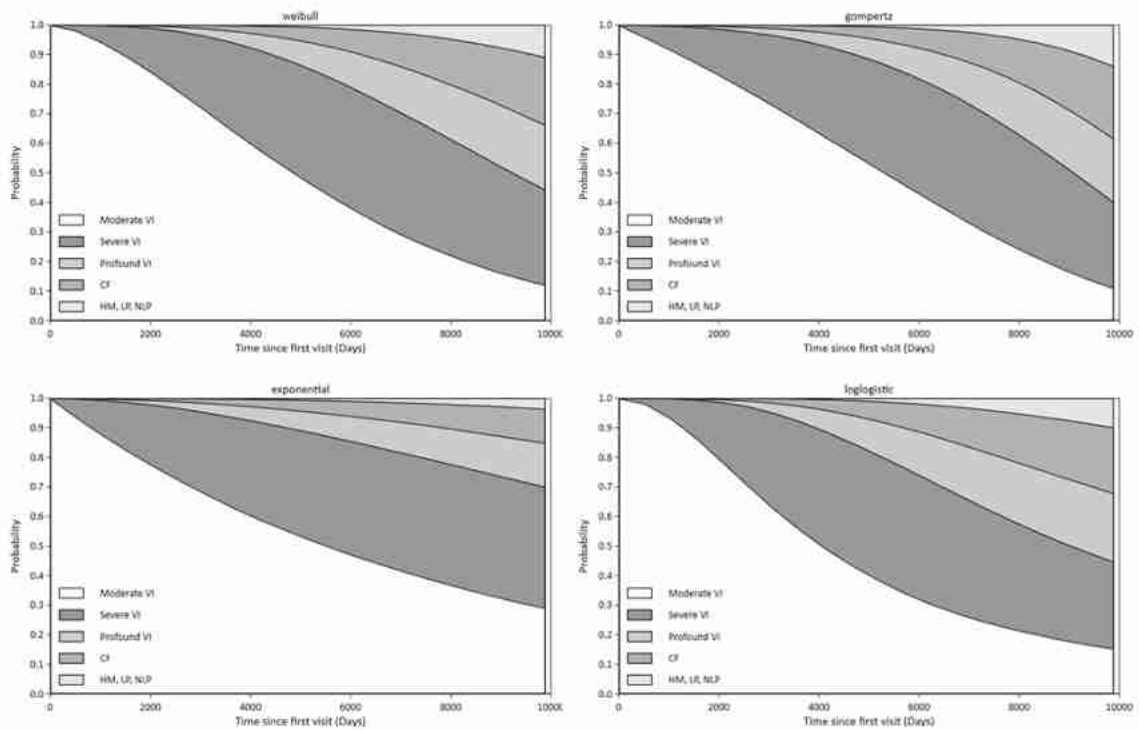
Ryc. 4. Reszty Cox-Snella dla testowanych modeli.



Symulację dystrybucji pacjentów dla kohorty rozpoczynającej w stanie najłagodniejszym, tj. HS1 przedstawiono na Ryc. 5. Nie przedstawiono symulacji dla modelu o rozkładzie lognormalnym z uwagi na brak takiej możliwości w zastosowanym programie w momencie przygotowania symulacji.



Ryc. 5. Wyniki symulacji dystrybucji kohorty rozpoczynającej w stanie H51 dla analizowanych modeli (dane wnioskodawcy, NICE str. 401).



Oszacowane parametry modelu dla scenariusza podstawowego zamieszczono w Tab. 18. Analogicznie, oszacowane parametry modelu dla scenariuszy analizy wrażliwości zamieszczono w dokumencie elektronicznym dołączonym do wniosku na arkuszu „Natural history”.

Tab. 18. Parametry modelu w zależności od przyjętego rozkładu w scenariuszu podstawowym (NICE 2019, str. 399).

Rozkład	Weibulla	Gompertza	Wykładniczy	Log-logi- styczny	Log-normalny
HS1 -> HS3	-2,485* (1,041)	-2,485* (1,041)	-2,485* (1,041)	1,407** (0,531)	1,418** (0,487)
HS1 -> HS4	-2,485* (1,041)	-2,485* (1,041)	-2,485* (1,041)	1,392** (0,532)	1,086** (0,420)
HS1 -> HS5	-18,30 (2711,3)	-17,25 (1609,5)	-17,31 (1655,3)	8,476 (1003,5)	5,385 (476,2)
HS2 -> HS3	-0,601 (0,420)	-0,513 (0,419)	-0,342 (0,417)	0,514* (0,261)	0,528 (0,285)
HS2 -> HS4	-2,999** (1,042)	-2,910** (1,042)	-2,740** (1,041)	1,689** (0,524)	1,636*** (0,451)
HS2 -> HS5	-18,32 (2122,2)	-17,28 (1319,0)	-17,31 (1457,1)	8,559 (821,1)	5,438 (419,7)
HS3 -> HS4	-1,372** (0,517)	-1,404** (0,535)	-0,805 (0,500)	0,936** (0,304)	0,959** (0,336)
HS3 -> HS5	-18,36 (1990,8)	-17,37 (1194,3)	-17,31 (1565,6)	8,769 (888,2)	5,749 (496,0)
HS4 -> HS	-1,553* (0,658)	-1,555* (0,666)	-1,008 (0,646)	1,003** (0,377)	1,075* (0,419)
Constant	-14,95*** (1,859)	-9,211*** (0,355)	-8,588*** (0,289)	7,986*** (0,190)	8,018*** (0,203)
ln (p)	0,586*** (0,125)				
Gamma		0,000316*** (0,0000825)			
ln (gamma)				-0,785*** (0,132)	
ln (sigma)					-0,143 (0,120)
N	283	283	283	283	283

W nawiasach podano błąd standardowy. \*p<0,05 \*\* p<0,01 \*\*\* p<0,001

## 2.6.2.4 Implementacja

Parametry modeli przeżycia przedstawione w Tab. 18 pozwalają na obliczenie częstości przejść. Zaimplementowanie wyników do modelu efektywności kosztów wymagało przekształcenia częstości do prawdopodobieństwa. Standardowa metoda konwertowania częstości do prawdopodobieństwa nie jest możliwa do zastosowania z uwagi na dopełniające się ryzyka (konkurujące ryzyka) (Jones 2017). Częstości przejść wygenerowane z wielostanowego modelu przeżycia mogą być przekonwertowane do prawdopodobieństw poprzez:

- wygenerowanie prawdopodobieństw za pomocą statystycznego pakietu programu Stata lub
- wykorzystując proces opisany w Jones 2017 poprzez implementację bezpośrednią w pliku Excel.

Wykorzystano drugi sposób aby zapewnić przejrzystość oszacowań oraz ułatwić przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA).

Formuła do przekonwertowania częstości na prawdopodobieństwa została uzyskana z wykorzystaniem systemu algebry komputerowej programu wxMaxima. Wyniki analizy przeprowadzonej w wxMaxima zamieszczono w aneksie na Ryc. 14.

### 2.6.3 Śmiertelność

W scenariuszu podstawowym przyjęto założenie, że prawdopodobieństwo zgonu w modelowanej populacji jest takie samo jak dla populacji generalnej. Źródłem danych do określenia prawdopodobieństwa zgonu dla populacji generalnej były dane Głównego Urzędu Statystycznego dotyczące trwania życia w 2019 roku (GUS 2020b).

W ramach scenariusza analizy wrażliwości uwzględniono zwiększone ryzyko zgonu w zależności od ostrości wzroku na podstawie danych przedstawionych w badaniu Christ 2014 (Tab. 19).

Tab. 19. Wartości hazardu względnego z badania Christ 2014.

Wartość bazowa VA (LogMAR)	HR† (95% CI)
0	1,00 (1,00-1,00)
0,3	1,03 (1,01-1,06)
0,4	1,05 (1,01-1,09)
0,6	1,08 (1,02-1,15)
1,0	1,18 (1,05-1,32)

† W porównaniu z VA 20/20 (LogMAR 0)

Zidentyfikowano następujące ograniczenia danych z badania Christ 2014:

- populacja badania uwzględniała pacjentów w wieku od 65 do 84 lat, co różni ją znacznie od populacji badania Russel 2017 (średnia wieku 15 lat);
- badanie przeprowadzono w latach 1993-2003, stąd też oszacowania mogą nie być właściwe biorąc pod uwagę obecne prawdopodobieństwa zgonu;
- HR oszacowane w badaniu Christ 2014 odnoszą się do bazowego VA, a nie do obecnego VA, co byłoby bardziej odpowiednie dla zastosowanego modelu efektywności kosztowej;
- dostępne dane nie pozwalają na rozróżnienie dla 4 najgorszych stanów zdrowia biorąc pod uwagę, że dolna granica dla HS2 to VA 1,0.

Badanie Christ 2014 wykorzystano w analizie wrażliwości. Nie zidentyfikowano innych badań, które w bardziej wiarygodny sposób oceniłyby śmiertelność w zależności od jakości widzenia. Wartości hazardu względnego wykorzystane w analizie zamieszczono w Tab. 20.

Tab. 20. Wartość hazardu względnego śmiertelności w populacji docelowej względem populacji generalnej wprowadzona do modelu na podstawie danych z Christ 2014.

	HS1	HS2	HS3	HS4	HS5
Wartość HR	1,08	1,18	1,18	1,18	1,18

## 2.6.4 Działania niepożądane

W modelu uwzględniono działania niepożądane:

- które uznawane są za związane z leczeniem (lekiem lub zabiegiem chirurgicznym) w ramieniu VN badania Russel 2017;
- występujące u więcej niż 1 pacjenta;
- które wpływają znacząco na jakość życia i/lub koszty.

Przerwanie siatkówki jest związane z zabiegiem chirurgicznym i wystąpiło u 2 pacjentów z badania Russel 2017. Założono, że przerwanie siatkówki nie będzie uwzględnione w modelu z uwagi, że przerwanie siatkówki jest naprawiane podczas tego samego zabiegu chirurgicznego, tym samym nie będzie generowało dodatkowych kosztów i ubytku jakości życia.

Finalnie w analizie uwzględniono występowanie następujących działań niepożądanych:

- zaćma;
- zapalenie oka;
- zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe.

Odsetek pacjentów doświadczających wymienionych zdarzeń zamieszczono w Tab. 21.

Tab. 21. Odsetek pacjentów doświadczających działania niepożądanego związanego z leczeniem lekiem Luxturna® na podstawie danych z badania Russel 2017.

Działanie niepożądane	Odsetek pacjentów
Zaćma	15%
Zapalenie oka	10%
Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe	20%

## 2.7 Koszty

### 2.7.1 Koszt leku

Koszt leku Luxturna® określono na podstawie danych przekazanych przez wnioskodawcę. Wnioskodawca ubiega się o refundację leku Luxturna® w ramach kategorii dostępności refundacyjnej lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego zgodnie z ustawą refundacyjną za odpłatnością bezpłatnie.

Tab. 22. Cena leku Luxturna® na podstawie danych przekazanych przez wnioskodawcę.

Cena zbytu netto [zł]	Cena urzędowa [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit [zł]	Koszt NFZ [zł]
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

## 2.7.2 Koszt podania leku

Niezbędnym do realizacji PL dla leku Luxturna® będzie utworzenie świadczenia dedykowanego podaniu leku. Obecnie na liście świadczeń możliwych do zrealizowania w PL nie ma świadczenia, którego wycena odpowiadałaby kosztowi operacji chirurgicznej związanej z podaniem leku Luxturna®.

Lek podaje się podczas operacji chirurgicznej z wykonaniem witrektomii.

Zabiegi z wykonaniem witrektomii są obecnie realizowane poprzez system Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) - grupa B17. Planowy zabieg wyceniono na 6 457 zł. Założono, że wycena operacji chirurgicznej związanej z podaniem leku Luxturna® będzie odpowiadać wycenie planowej hospitalizacji w ramach JGP B17. Szczegółowy przebieg operacji chirurgicznej zamieszczono w suplemencie do badania Russel 2017.

Tab. 23. Wycena zabiegu z wykonaniem witrektomii (Zarządzenie NFZ 4/2021/DSOZ).

Kod JGP	Nazwa JGP	Koszt hospitalizacji planowej [zł]
B17	Zabiegi z wykonaniem witrektomii, w tym wieloproceduralne	6 457,00

## 2.7.3 Koszt terapii immunomodulującej

Podanie leku Luxturna® wymaga stosowania terapii immunomodulującej w celu zmniejszenia reakcji układu immunologicznego na lek. Zgodnie z ChPL leku Luxturna® terapię immunomodulującą zaleca się wykonywać prednizonem przed podaniem leku do każdego oka zgodnie z przedstawionym poniżej schematem (ChPL Luxturna®):

- w okresie przedoperacyjnym: 3 dni przed podaniem leku Luxturna® prednizon w dawce 1 mg/kg m.c./dobę (maksymalnie 40 mg/dobę);
- w okresie pooperacyjnym:
  - 4 dni prednizon w dawce 1 mg/kg m.c./dobę (maksymalnie 40 mg/dobę);
  - 5 dni prednizon w dawce 0,5 mg/kg m.c./dobę (maksymalnie 20 mg/dobę);
  - 5 dni prednizon w dawce 0,5 mg/kg m.c./dobę (maksymalnie 20 mg/dobę) co drugi dzień.

Zgodnie protokołem RCT, które było podstawą do uzyskania rejestracji leku, podanie leku do drugiego oka następowało w okresie od 6 do 18 dni od pierwszego podania (Russel 2017). Koszt terapii immunomodulującej oszacowano na podstawie:

- powyższego dawkowania (ChPL Luxturna®);
- danych o przerwie między podaniem do pierwszego i drugiego oka z badania Russel 2017;

- danych o średniej masie pacjentów biorących udział w badaniu Russel 2017;
- oraz kosztu prednizonu z aktualnego obwieszczenia MZ (MZ 2021).

Udział poszczególnych preparatów prednizonu w terapii ustalono na podstawie najbardziej aktualnych danych NFZ o sprzedaży leków refundowanych w aptece z listopada 2020 (NFZ 2020c). Szczegółowe oszacowanie kosztu zamieszczono w dokumencie Ms Excel dołączonym do wniosku na arkuszu 'koszty jednostkowe oszac.'.

Tab. 24. Dane do oszacowania kosztu terapii immunomodulującej z badania Russel 2017. Dane niepublikowane zamieszczone w dokumentacji NICE (NICE 2019, str. 286).

Parametr	Wartość
Masa ciała [kg]	51,5
Liczba dni z dawką prednizonu 1 mg/kg m.c. (oboje oczu)	14
Liczba dni z dawką prednizonu 0,5 mg/kg m.c. (oboje oczu)	6,8

Tab. 25. Koszt jednostki prednizonu na podstawie Obwieszczenia MZ i danych NFZ o refundacji.

Jednostka	Koszt z perspektyw NFZ [zł]	Koszt z perspektywy wspólnej [zł]
Koszt 1 mg	0,045386809	0,079619452
Pełna terapia immunomodulująca dla obu oczu	31,59	55,42

## 2.7.4 Koszt diagnostyki i monitorowania w PL

Koszt diagnostyki i monitorowania w PL został oszacowany na podstawie zapisów wnioskowanego PL. Uwzględniono koszt porad ambulatoryjnych, koszt kwalifikacji do PL oraz ryczałt roczny za diagnostykę w PL.

Ryczałt za diagnostykę w PL oszacowano w oparciu o wycenę badań realizowanych w ramach Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej. Założono, że wizyty będą odbywać się zgodnie z harmonogramem PL, tj. po 7 dniach od podania (dla każdego podania, tj. sumarycznie 2 dla pacjenta), po miesiącu, 3 miesiącach, 6 miesiącach i 12 miesiącach od pierwszego podania. Łącznie 6 porad ambulatoryjnych związanych z wykonaniem PL. Badanie ciśnienia śródgałkowego jest wykonywane zgodnie z harmonogramem przed i po podaniu leku w czasie hospitalizacji, z tego względu założono, że koszt tego badania będzie się zawierał w koszcie hospitalizacji związanej z podaniem leku.

Obecnie realizowane są dwa PL dotyczące zaburzeń wzroku, jednakże monitorowanie w tych PL jest częstsze oraz obejmuje znacznie więcej badań w tym badania kosztochłonne w porównaniu z PL dla leku Luxturna®. Stąd też odstąpiono od wykorzystania ryczałtu w tych PL do oszacowania ryczałtu dla PL leku Luxturna®. Oszacowany koszt PL w oparciu o powyższe założenia zamieszczono w Tab. 26.

Tab. 26. Koszt badań przewidzianych w ramach PL (Zarządzenie 182/2019/DSOZ).

Badanie	Przypisane świadczenie	Lista	Dopasowane świadczenie	Koszt [zł]
<b>Badania przy kwalifikacji</b>				
Badanie ostrości wzroku	- (brak wyróżnienia)	-	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	172,00
Badanie pola widzenia	Badanie pola widzenia (perymetria)	W2		
Optyczna tomografia koherencyjna	OCT - Optyczna koherentna tomografia oka	W3		
Oftalmoskopia	Badanie dna oka	W1		
Badanie elektrofizjologiczne siatkówki	Elektroretinografia*	W4		
Test ciężowy u kobiet w wieku reprodukcyjnym	Gonadotropina kosmówkowa	W2		
<b>Badania monitorujące leczenie</b>				
Badanie elektrofizjologiczne siatkówki	Elektroretinografia*	W4	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	172,00
Badanie ostrości wzroku	- (brak wyróżnienia)	-		
Badanie pola widzenia	Badanie pola widzenia (perymetria)	W2		
<b>Koszt roczny (badania do kwalifikacji + 6 porad monitorujących)</b>				<b>1 204,00</b>

\* u pacjentów z dziedzicznymi zwyrodnieniami siatkówki spośród badań elektrofizjologicznych wykonywane jest elektroretinografię (za APD 2020).

Tab. 27. Koszt świadczeń ambulatoryjnych (Zarządzenie 25/2020/DSOZ).

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt [zł]*
5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	133	133,00
5.30.00.0000014	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	172	172,00

\* 1 punkt = 1 zł

W kosztach PL uwzględniono świadczenie kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności z uwagi, że to świadczenie możliwe jest do rozliczania także w innych PL dotyczących leczenia oczu.

Wycenę świadczeń w PL przyjęto za zarządzeniem 29/2021/DGL.

Tab. 28. Koszt świadczeń w ramach PL (Zarządzenie 29/2021/DGL).

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt [zł]*
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	108,16
5.08.07.0000023	kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338,00	338,00

Pominięto koszty diagnostyki genetycznej z uwagi, że program lekowy przewiduje włączanie pacjentów z wcześniej postawionym rozpoznaniem dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu RPE65.

### 2.7.5 Koszty porad ambulatoryjnych

Monitorowanie stanu wzroku pacjenta w kolejnych latach po zakończeniu udziału w PL będzie się odbywać w ramach opieki ambulatoryjnej z tą samą częstotliwością jak dla pacjentów bez interwencji. Stąd też koszty te nie różnicują porównywanych interwencji i zostaną pominięte w niniejszej analizie.

### 2.7.6 Koszty działań niepożądanych

W modelu uwzględniono następujące działania niepożądane:

- zaćmę;
- zapalenie oka;
- zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego oka.

Koszt leczenia zaćmy oszacowano na podstawie statystyki JGP z 2019 roku biorąc pod uwagę JGP właściwe do leczenia zaćmy (Tab. 29).

Tab. 29. Koszt usunięcia zaćmy na podstawie danych NFZ (Zarządzenie 4/2021/DSOZ, JGP 2019).

JGP	Nazwa JGP	Udział w 2019†	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
B18G	Usunięcie zaćmy - kategoria I *	4%	2 237	2 237,00
B19G	Usunięcie zaćmy - kategoria II *	96%	1 916	1 916,00
Średnia ważona, waga=udział w 2019				1 927,50

\* 1 punkt = 1 zł; †na podstawie statystyki JGP z 2019 roku

Zapalenia oka oraz zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego oka związane z procedurą podania leku, zarejestrowane w badaniu, nie były ciężkimi działaniami niepożądanymi, które wymagałyby hospitalizacji (Russel 2017). Przyjęto, że leczenie tych działań niepożądanych wymaga porady specjalisty. Wycenę porady przyjęto na poziomie świadczenia W13 (Tab. 30), które pozwala na zrealizowanie kilku badań okulistycznych.



Podobnie również NICE oszacował koszty leczenia działań niepożądanych przypisując zapalenie oka oraz zwiększeniu ciśnienia wewnątrzgałkowego oka koszt porady ambulatoryjnej (NICE 2019, str. 646).

Oszacowane koszty działań niepożądanych zestawiono w Tab. 30.

Tab. 30. Koszt leczenia działań niepożądanych .

Działanie niepożądane	Przypisany koszt	Koszt [zł]	Źródło
Zaćma	Hospitalizacja w ramach JGP	1 927,50	Tab. 29
Zapalenie oka	Porada ambulatoryjna (W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu)	133,00	Tab. 27
Zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego oka	Porada ambulatoryjna (W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu)	133,00	Tab. 27

\* 1 punkt = 1 zł

## 2.7.7 Koszty związane ze stanem zdrowia

Wśród kosztów związanych ze stanem zdrowia w modelu wyróżniono koszty:

- dodatkowych hospitalizacji wynikających z upośledzeniem widzenia;
- rehabilitacji;
- wyrobów medycznych;
- leczenia depresji.

### 2.7.7.1 Hospitalizacje

Zgodnie z danymi pacjenci niewidomi mają zwiększone ryzyko wystąpienia hospitalizacji, których główną przyczyną są urazy (Javitt 2007). W badaniu Crewe 2015 oszacowano, że niewidomi pacjenci mają o 0,2 hospitalizacje w roku więcej niż pacjenci widzący. W scenariuszu podstawowym przyjęto koszt hospitalizacji z powodu urazów, które wskazano jako główną przyczyną częstszych hospitalizacji w publikacji Javitt 2007. Konserwatywnie wykorzystano najmniejszy koszt JGP z zakresu dotyczącego urazów, tj. grupę T07 Leczenie zachowawcze urazów (Tab. 31).

Zgodnie z danymi z badania Chuvarayan 2020 odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji jest o 25,3% mniejszy w grupie z umiarkowanym upośledzeniem widzenia (0,5-1,3 LogMar) w porównaniu z osobami o ciężkim upośledzeniu wzroku lub niewidomymi ( $\geq 1,3$  LogMar). W modelu założono, że różnica zaobserwowana w badaniu Chuvarayan 2020 będzie odpowiadała różnicy między stanem HS1 a stanami HS2-HS5 z uwagi na zbliżone zakresu poziomu ostrości wzroku.

Oszacowany koszt hospitalizacji z powodu urazów zamieszczono w Tab. 33.

Tab. 31. Koszt hospitalizacji z powodu urazu (Zarządzenie 4/2021/DSOZ).

Kod JGP	Nazwa JGP	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
T07	Leczenie zachowawcze urazów	886	886,00

\* 1 punkt = 1 zł

Tab. 32. Dane dotyczące ryzyka hospitalizacji na podstawie badania Chuvarayan 2020.

Stan zdrowia	N	Liczba hospitalizowanych	Odsetek hospitalizowanych	Zmniejszenie względem ciężkiego upośledzenia widzenia lub niewidomi
Umiarkowane upośledzeniem widzenia (0.5-1.3 LogMar)	177	8	4,5%	74,7%†
Ciężkie upośledzenie widzenia ( $\geq 1.3$ i $< 1.7$ LogMar)	120	7	5,8%	-
Niewidomi ( $\geq 1.7$ LogMar)	351	22	6,3%	-
Ciężkie upośledzenie widzenia lub niewidomi ( $\geq 1.3$ LogMar)	-	-	6,1%*	-

\* oszacowanie własne: średnia arytmetyczna wartości dla dwóch grup raportowanych w badaniu Chuvarayan 2020; † oszacowanie własne

Tab. 33. Roczny koszt hospitalizacji z powodu urazów.

Stan zdrowia w modelu	Roczny koszt w scenariuszu podstawowym [zł]	Założenia i sposób oszacowania
HS1	132,37	Założono, że liczba hospitalizacji w stanie HS1 będzie stanowić 74,7% (Chuvarayan 2020) hospitalizacji w stanach HS2-HS5. Takie założenie wynika z lepszego funkcjonowania związanego z zachowaniem widzenia.
HS2-HS5	177,20	Liczba hospitalizacji z powodu urazów w roku u pacjentów niewidomych 0,2 (Crewe 2015). Konserwatywnie przyjęto najmniejszy koszt JGP z zakresu leczenia urazów, tj. T07.

### 2.7.7.2 Rehabilitacja

Pacjenci niedowidzący mogą korzystać z przewidzianej dla nich rehabilitacji, która ma poprawić ich funkcjonowanie w życiu codziennym. Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Okulistycznego jednym ze wskazań kwalifikujących pacjenta do rehabilitacji wzroku jest choroba siatkówki w tym na tle genetycznym (PTO 2017). Według danych z Map Potrzeb Zdrowotnych w Polsce w 2016 roku świadczenia rehabilitacji dziennej w zakresie chorób oka i okolic realizowano w 34 ośrodkach, z czego rehabilitację dla dzieci świadczyło 21 ośrodków. Rehabilitacja dzienna pacjentów z rozpoznaniem zera oraz niedowidzenia wyniosła około 29,7 tys. osobodni rehabilitacji przeprowadzonej u około 3 tys. pacjentów (MPZ 2018). Na podstawie tych danych oszacowano średni czas trwania rehabilitacji jednego pacjenta, który poddawany jest rehabilitacji z powodu niedowidzenia.

Nie odnaleziono polskich danych dotyczących odsetka pacjentów z dziedziczną dystrofią siatkówki, którzy korzystają z rehabilitacji. W niemieckim badaniu ankietowym od 10% do 16% osób niewidzących lub z umiarkowanym do ciężkiego zaburzeniem widzenia korzystało z rehabilitacji i terapii zajęciowej pozwalającej na usprawnienie czynności życia codziennego (Chubarayan 2020), podczas gdy 11% w brytyjskim badaniu Meads 2003. Do oszacowania konserwatywnie wykorzystano dane z badania Meads 2003.

Zgodnie z danymi z badania Chubarayan 2020 odsetek pacjentów wymagających rehabilitacji jest o 29,2% mniejszy w grupie z umiarkowanym upośledzeniem widzenia (0,5-1,3 LogMar) w porównaniu z osobami o ciężkim upośledzeniu wzroku lub niewidomymi ( $\geq 1,3$  LogMar). W modelu założono, że różnica zaobserwowana w badaniu Chubarayan 2020 będzie odpowiadała różnicy między stanem HS1 a stanami HS2-HS5 z uwagi na zbliżone zakresu poziomu ostrości wzroku.

Oszacowany roczny koszt dla stanów zdrowia w modelu zamieszczono w Tab. 36.

Tab. 34. Liczba osobodni rehabilitacji na pacjenta (na podstawie MPZ 2018).

Rodzaj świadczenia	Zez oraz niedowidzenie		
	Liczba osobodni rehabilitacji [tys.]	Liczba pacjentów [tys.]	Liczba osobodni na pacjenta
Rehabilitacja	29,7	3,04	9,8

Tab. 35. Dane dotyczące odsetka korzystających z rehabilitacji i terapii zajęciowej na podstawie badania Chubarayan 2020 .

Stan zdrowia	N	Liczba korzystających z rehabilitacji i terapii zajęciowej**	Odsetek hospitalizowanych	Zmniejszenie względem ciężkiego upośledzenia widzenia lub niewidomi
Umiarkowane upośledzenie widzenia (0.5-1.3 LogMar)	177	18	10,2%	70,8%†
Ciężkie upośledzenie widzenia ( $\geq 1.3$ i $< 1.7$ LogMar)	120	15	12,5%	-
Niewidomi ( $\geq 1.7$ LogMar)	351	57	16,2%	-
Ciężkie upośledzenie widzenia lub niewidomi ( $\geq 1.3$ LogMar)	-	-	14,4%*	-

\* oszacowanie własne: średnia arytmetyczna wartości dla dwóch grup raportowanych w badaniu Chubarayan 2020; † oszacowanie własne; \*\* uwzględniono również terapię zajęciową, z uwagi, że rehabilitacja w Polsce w założeniach ma realizować cele terapii zajęciowej, tj. usprawnienie czynności życia codziennego

Tab. 36. Roczny koszt rehabilitacji.

Stan zdrowia w modelu	Roczny koszt dla grupy <18. r.ż. [zł]*	Roczny koszt dla grupy ≥18. r.ż. [zł]	Założenia i sposób oszacowania
HS1	61,09	56,39	Założono, że koszt rehabilitacji w stanie HS1 będzie stanowił 70,8% kosztu dla stanów HS2-HS5, które zgodnie z definicją obejmują pacjentów o większym upośledzeniu wzroku (na podstawie danych z Chuvarayan 2020). Takie założenie wynika z lepszego funkcjonowania związanego z zachowaniem widzenia.
HS2-HS5	86,32	79,68	Odsetek korzystających z rehabilitacji na podstawie Meads 2003 (11%). Liczba osobodni na podstawie danych z MPZ 2018. Koszt osobodnia jak w Tab. 37.

\* koszt osobodnia rehabilitacji jako średnia arytmetyczna dla świadczenia 5.11.02.9000057 i 5.11.02.9000058 z uwagi na brak danych o strukturze wiekowej pacjentów pediatrycznych korzystających z rehabilitacji

Tab. 37. Koszt osobodnia: rehabilitacja osób z dysfunkcją narządu wzroku dla osób o znacznym stopniu niepełnosprawność.

Kod świadczenia	Nazwa	Wycena punktowa	Średni koszt osobodnia [zł]*
5.11.02.9000057	osobodzień w ośrodku/oddziale dziennym - rehabilitacja wzroku do ukończenia 7 r. ż.	66	74,14
5.11.02.9000058	osobodzień w ośrodku/oddziale dziennym - rehabilitacja wzroku od rozpoczęcia 8 r. ż. do ukończenia 19 r. ż.	77	86,50
5.11.02.9000059	osobodzień w ośrodku/oddziale dziennym - rehabilitacja wzroku od rozpoczęcia 20 r. ż.	66	74,14

\* koszt 1 punktu = 1,12 zł (aneks 7.4)

### 2.7.7.3 Wyroby medyczne

Nie odnaleziono polskich danych dotyczących zużycia wyrobów medycznych refundowanych dla osób słabowidzących lub niewidomych. Takie informacje zamieszczono w niemieckim badaniu Chuvarayan 2020. Na podstawie danych zamieszczonych w tym badaniu oszacowano liczbę pomocy medycznych, z których korzystają osoby słabowidzące.

Obecnie w Polsce są refundowane następujące wyroby medyczne dedykowane osobom słabowidzącym: lupa, monokular, okulary lupowe, okulary lornetkowe, biała laska. Koszt NFZ tych wyrobów oszacowano na podstawie danych z Rozporządzenia MZ 2019, natomiast koszt z perspektywy wspólnej na podstawie ofert sklepów internetowych (Tab. 38).

Oszacowany roczny koszt wyrobów zamieszczono w Tab. 40.

Tab. 38. Koszt jednostkowy wyrobów medycznych dla osób niedowidzących.

Wyrób	Limit [zł]	Koszt przyrządu w sklepie internetowym [zł]**	Udział własny świadczeniobiorcy	Okres użytkowania	Koszt NFZ w przeliczeniu na rok [zł]	Roczny koszt perspektywa wspólna [zł]
Lupa	80,00	244,15	0%	raz na 3 lata	26,67	81,38
Monokular*	350,00	370,00	0%	raz na 5 lat	70,00	74,00
Okulary lupowe	350,00	370,00	0%	raz na 5 lat	70,00	74,00
Okulary lornetkowe do bliży	350,00	370,00	0%	raz na 5 lat	70,00	74,00
Okulary lornetkowe do dali	350,00	370,00	0%	raz na 5 lat	70,00	74,00
Biała laska	100,00	122,00	0%	raz na 6 miesięcy	200,00	244,00
Średni roczny koszt wyrobu					84,44	103,56

\* z uwagi na brak ceny w sklepie internetowym przyjęto, że koszt z perspektywy wspólnej jest taki sam jak dla okularów (ta sama wysokość limitu); \*\* szczegóły w aneksie (Tab. 76)

Tab. 39. Zużycie przyrządów dla słabowidzących w zależności od stanu zdrowia w modelu na podstawie badania Chuarayan 2020.

Stan	N	Liczba korzystających z przyrządów dla słabowidzących	Odsetek korzystający z przyrządów dla słabowidzących	Liczba przyrządów dla słabowidzących na osobę korzystającą	Liczba przyrządów na osobę z grupy
Umiarkowane upośledzenie widzenia (0.5-1.3 LogMar)	177	81	45,8%	1,75	0,80
Ciężkie upośledzenie widzenia ( $\geq 1.3$ i $< 1.7$ LogMar)	120	47	39,2%	2,23	0,87
Niewidomi ( $\geq 1.7$ LogMar)	351	83	23,6%	2,05	0,48
Ciężkie upośledzenie widzenia lub niewidomi ( $\geq 1.3$ LogMar)	-	-	-	-	0,68*

\* oszacowanie własne: średnia arytmetyczna wartości dla dwóch grup raportowanych w badaniu Chuarayan 2020

Tab. 40. Roczny koszt wyrobów medycznych w zależności od stanu zdrowia.

Stan zdrowia w modelu	Roczny koszt z perspektywy NFZ [zł]*	Roczny koszt z perspektywy wspólnej [zł]	Założenia i sposób oszacowania
HS1	67,63	82,94	Zużycie oszacowano na podstawie danych z Chuvarayan 2020 z uwagi na brak polskich danych. Koszt NFZ na podstawie Rozporządzenia MZ 2019. Koszt z perspektywy wspólnej na podstawie oferty sklepów internetowych (Oferta 2020a, Oferta 2020b). Szczegóły opisano w aneksie.
HS2-HS5	57,35	70,33	

#### 2.7.7.4 Koszt leczenia depresji

Zaburzenia widzenia (tj. zmniejszenie pola widzenia oraz ostrości wzroku) wpływają na zdrowie psychiczne chorego z dziedziczną dystrofią siatkówki, co znalazło potwierdzenie w licznych badaniach (Sainohira 2018, Hahm 2008, Azoulay 2015, Garcia 2017). Wiąże się to z lękiem przed progresją zaburzeń widzenia i świadomością perspektywy całkowitej utraty wzroku w przyszłości. Zgodnie z wynikami francuskiego badania 37% pacjentów z dziedziczną dystrofią siatkówki odczuwało lęk a 16% depresję w porównaniu z odpowiednio 9% i 2% populacji bez zaburzeń widzenia (Chaumet-Riffaud 2017). Jak wskazują niektóre badania odsetek chorych z RP doświadczających depresji może być wyższy i sięgać nawet do 26% (Sainohira 2018, Hahm 2008).

Roczne koszty leczenia depresji oszacowano na podstawie:

- raportu NFZ (NFZ Depresja 2020);
- danych dotyczących występowania depresji wśród pacjentów z dziedziczną dystrofią siatkówki z francuskiego badania Chaumet-Riffaud 2017;
- danych różnicujących występowanie depresji w zależności od stopnia upośledzenia wzroku (Choi 2018).

Wykorzystano dane z francuskiego badania z uwagi na brak takich danych dla polskich pacjentów z dziedziczną dystrofią siatkówki. Ponadto dane z badania Chaumet-Riffaud 2017 były konserwatywne względem innych badań dotyczących rozpowszechnienia depresji w populacji z dziedziczną dystrofią siatkówki (Sainohira 2018, Hahm 2008). Do oceny zmiany ryzyka depresji wykorzystano badania Choi 2018 z uwagi, że obejmuje one osoby w różnym wieku, a także szacuje ryzyko depresji dla różnego poziomu upośledzenia widzenia. Większość badań wpływu widzenia na ryzyko depresji dotyczy osób starszych, podczas gdy dane z badania Choi 2018 wskazują, że ryzyko depresji z powodu niedowidzenia może być największe w młodszej grupie wiekowej (brak istotności statystycznej z uwagi na relatywnie mniejszą liczebność w porównaniu do innych grup wiekowych). Populację docelową niniejszego raportu stanowią głównie ludzie młodzi, stąd też istotne jest uwzględnienie badań uwzględniających tę grupę wiekową. Ryzyko depresji w Choi 2018 raportowano w zależności od poziomu widzenia poprzez wyróżnienie stanu bez upośledzenia wzroku, z upośledzeniem wzroku ( $VA = \log Mar \geq 0,7$  i  $< 1,4$  dla lepszego oka) oraz stan obejmujący niewidomych ( $VA = \log Mar \geq 1,4$  dla lepszego oka). Na podstawie badania Choi 2018 oszacowano, że osoby z upośledzeniem wzroku mają o 12,2% mniejsze ryzyko depresji niż osoby niewidome.

Oszacowanie to jest konserwatywne, gdyż jak wskazują autorzy badania do grupy niedowidzącej ze względów administracyjnych w bazie danych kwalifikowały się osoby niewidome na jedno oko.

Oszacowane roczne koszty leczenia depresji zamieszczono w Tab. 42.

Tab. 41. Koszt leczenia depresji na podstawie danych z raportu NFZ (NFZ Depresja 2020).

Rok	Koszt refundowanych świadczeń w przeliczeniu na pacjenta [zł]*	Koszt refundacji leków NFZ w przeliczeniu na pacjenta [zł]*	Koszt dopłaty pacjenta do leków refundowanych/ w przeliczeniu na pacjenta [zł]*	Roczny koszt leczenia depresji, koszty całkowite [zł]†	
				Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
2013	694,92	104,34	86,4	590,78	677,18
2014	717,48	103,63	74,29	605,87	680,16
2015	735,67	105,06	77,34	620,03	697,37
2016	748,53	100,52	74,3	624,49	698,79
2017	812,25	105,86	75,03	674,44	749,47
2018	867,77	105,44	76,51	712,88	789,39
2019	878,91	104,91	72,28	720,15	792,43
2020	912,10	105,13	70,85	743,59	814,44

\* oszacowanie dla 2019 i 2020 na podstawie trendu liniowego dopasowanego do danych z lat 2013-2018; † koszt leków i koszt świadczeń przy założeniu, że 70% leczonych farmakologicznie korzystało ze świadczeń (zgodnie z danymi z raportu NFZ (NFZ Depresja 2020))

Tab. 42. Roczne koszty leczenia depresji.

Stan zdrowia w modelu	Roczne koszty z perspektyw NFZ [zł]	Roczne koszty z perspektywy wspólnej [zł]	Założenia i sposób oszacowania
HS1	104,44	114,39	Założono, że odsetek pacjentów z depresją w stanie HS1 będzie o 12,2% mniejszy niż w stanach HS2-HS5 (Choi 2018). Założenie takie wynika ze zmniejszenia lęku pacjentów związanego z perspektywą pogorszenia widzenia (utrata wzroku) związanego z zastosowaniem leku Luxturna®.
HS2-HS5	118,97	130,31	Do oszacowania kosztów rocznych wykorzystano koszt leków w przeliczeniu na pacjenta z raportu NFZ, koszt świadczeń w przeliczeniu na pacjenta a także odsetek pacjentów leczonych farmakologicznie, dla których sprawozdano świadczenie. Zmiany kosztów świadczeń, refundacji leków i dopłat pacjentów nie odzwierciedlały zmian wskaźnika inflacji, stąd też do oszacowania kosztów dla 2020 wykorzystano trend liniowy dopasowany do danych. W oszacowaniu rocznego kosztu w stanie HS2-HS5 wykorzystano odsetek występowania depresji w populacji docelowej na poziomie 16% (Chaumet-Riffaud 2017).

## 2.8 Koszty pośrednie

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono scenariusz z uwzględnieniem kosztów związanych z utratą produktywności.

Zaburzenia widzenia oraz utrata wzroku wiążą się z utratą produktywności, która jest efektem zarówno krótkoterminowej nieobecności chorego w pracy (absenteizm) jak i długoterminowej nieobecności wynikającej z przejścia na rentę. Do kosztów pośrednich zalicza się również koszty związane z utratą produktywności po stronie opiekunów nieformalnych.

Nie odnaleziono polskich danych dotyczących odsetka chorych z upośledzeniem wzroku, którzy nie pracują i wymagają opieki nieformalnej. Stąd też do oszacowania kosztów pośrednich wykorzystano badania z innych krajów Unii Europejskiej.

Tab. 43. Odsetek niezatrudnionych ze względu na

	Umiarkowanym upośledzeniem widzenia (0.5-1.3 LogMar)	Ciężkie upośledzenie widzenia ( $\geq 1.3$ i $< 1.7$ LogMar)	Niewidomi ( $\geq 1.7$ LogMar)	Ciężkie upośledzenie widzenia lub niewidomi ( $\geq 1.3$ LogMar)*	Źródło i założenia
Odsetek zatrudnionych	77%	74%	69%	71%	Chubarayan 2020
Niezatrudnieni z powodu zaburzeń widzenia	1%	5%	10%	7%	Oszacowanie własne: różnica między odsetkiem zatrudnienia w Niemczech w 2016 (78,6% Eurostat 2019), tj. w czasie wykonywania ankiety badania Chubarayan 2020 a odsetkiem zatrudnionych raportowanym w badaniu Chubarayan 2020

\* średnia dla grup: Ciężkie upośledzenie widzenia ( $\geq 1.3$  i  $< 1.7$  LogMar) i niewidomi ( $\geq 1.7$  LogMar)

Jednostkę utraty produktywności oszacowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016) wykorzystując dane opublikowane przez Główny Urząd Statystyczny dla 2019 roku (Tab. 45).

Wyniki oszacowania utraty produktywności zamieszczono w Tab. 44



Tab. 44. Roczny koszt związany z utratą produktywności w zależności od stanu zdrowia z modelu.

Stan zdrowia w modelu	Roczny koszt dla grupy 18.-65. r.ż. [zł]	Założenia i sposób oszacowania
HS1	1 282,19	Odsetek niezatrudnionych z powodu zaburzeń widzenia przyjęto za danymi z badaniach Chuvaryan 2020 (grupa umiarkowane upośledzenie widzenia). Jednostka utraty produktywności za oszacowaniem z Tab. 45.
HS2-HS5	6 766,10	Odsetek niezatrudnionych z powodu zaburzeń widzenia przyjęto za danymi z badaniach Chuvaryan 2020 (średnia dla grupy o ciężkim upośledzeniu widzenia i niewidomych). Jednostka utraty produktywności za oszacowaniem z Tab. 45.

Tab. 45. Jednostka utraty produktywności.

Parametr	Dane	Jednostka	Źródło
Produkt Krajowy Brutto (PKB)	2 287 738	mln zł	GUS 2020a
Liczba pracujących	16 120,6	tys.	GUS 2020a
PKB/pracującego	141 913,95	zł	Oszacowanie własne
Współczynnik korygujący malejącej, krańcowej produktywności pracy	0,65		EY 2013
PKB/pracującego skorygowany o malejącą, krańcową produktywność pracy	92 244,07	zł	Oszacowanie własne
Liczba dni roboczych w roku	250,00	Dni	Przyjęte założenie
Oszacowana jednostka utraconej produktywności/pracującego/dzień	368,98	zł	Oszacowanie własne
Oszacowana jednostka utraconej produktywności/pracującego/godziny	46,12	zł	Oszacowanie własne zakładając 8 godzin roboczych w ciągu dnia

#### Koszty utraty produktywności opiekunów nieformalnych

W badaniu przeprowadzonym w Portugalii (Marques 2018) oszacowano, że około 33% osób <39. r.ż., 38% osób w wieku 65-79 lat i 43% ≥80.r.ż. z zaburzeniami widzenia korzysta z opieki nieformalnej. Średnia roczna liczba godzin opieki nieformalnej wyniosła 470 (Marques 2018).

Tab. 46. Dane dotyczące odsetka opieki nieformalnej.

Grupa wiekowa	Odsetek korzystających	Źródło
Grupa <18.r.ż.	33%	Marques 2018 (grupa <39. r.ż.)
Grupa 18-65 lat	37%	Marques 2018 (średnia dla dwóch grup: <39.r.ż. i 40-64.r.ż.)
Grupa >65.r.ż.	41%	Marques 2018 (średnia dla dwóch grup: 65-79.r.ż. i ≥80. r.ż.)

Tab. 47. Oszacowanie kosztu opieki nieformalnej.

Stan	Koszt [zł]			Założenia
	Grupa <18.r.ż.	Grupa 18-65 lat	Grupa >65.r.ż.	
HS1	2 697,02	3 017,52	3 279,07	50% kosztu dla stanów HS2-5 z uwagi na mniejsze ograniczenia związane z lepszym widzeniem w porównaniu do stanu HS2-5 (niewidomi)
HS2-5	5 394,05	6 035,05	6 558,15	Na podstawie danych Marques 2018 (odsetka korzystających z opieki nieformalnej, rocznej średniej liczby godzin opieki), jednostki utraty produktywności/godzinę, odsetka zatrudnionych dla populacji generalnej (75%, Eurostat 2019)

## 2.9 Użyteczności

### 2.9.1 Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu poszukiwano zgodnie z wytycznymi AOTMiT w ramach przeglądu systematycznego. Odnaleziono jedno badanie dotyczące użyteczności w populacji docelowej: Lloyd 2019 zawierające zestaw użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia z modelu. Zestaw z badania Lloyd 2019 był wykorzystany w analizach ekonomicznych dla VN (Viriato 2019, Farmer 2020).

W publikacji Lloyd 2019 opisano 2 zestawy użyteczności:

- wyznaczone za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L (ang. *5-level version of EuroQol-5 Dimension*);
- oraz wyznaczone za pomocą kwestionariusza HUI3 (ang. *Health Utility Index 3*).

W scenariuszu podstawowym wykorzystano wartości wyznaczone w oparciu o metodę EQ-5D-5L z uwagi, że jest to metoda preferowana w wytycznych klinicznych (AOTMiT 2016).

W ramach analizy wrażliwości zaplanowano scenariusz w oparciu o zestaw wyznaczony metodą HUI3. Dane z badań wskazują, że kwestionariusz HUI3 pozwala na lepsze uchwycenie wpływu jakości widzenia na jakość życia.

Ze względu na ultraradki charakter choroby nie było możliwe zrekrutowanie reprezentatywnej grupy pacjentów, która pozwoliłaby na prospektywne zebranie danych. Z tego względu w badaniu Lloyd 2019 kwestionariusze zostały wypełnione przez klinicystów. Takie podejście było stosowane wcześniej dla innych chorób rzadkich (Pastores 2017).

Badanie przeprowadzono w dwóch etapach:

1. stworzenie opisu stanów zdrowia pacjentów z bialleliczną mutacją *RPE65* (z wykorzystaniem informacji od ekspertów, pacjentów, opiekunów pacjentów);
2. ocena stanów zdrowia przez 6 klinicystów mających doświadczenia w leczeniu pacjentów z dziedzicznymi dystrofiami siatkówki.

Wartości EQ-5D-5L mieściły się w zakresie od 0,709 do 0,152, natomiast dla HUI3 od 0,519 do -0,039. Pomimo małej liczby klinicystów oceniających użyteczności stanów zdrowia, mała wartość odchylenia standardowego świadczy, że byli oni zgodni co do użyteczności ocenianych stanów zdrowia (Tab. 48).

Tab. 48. Zestawy użyteczności z publikacji Lloyd 2019.

Metoda	Wartość użyteczności dla stanów zdrowia (SD)				
	HS1	HS2	HS3	HS4	HS5
EQ-5D-5L	0,709 (0,09)	0,615 (0,04)	0,515 (0,07)	0,354 (0,06)	0,152 (0,11)
HUI3	0,519 (0,16)	0,363 (0,11)	0,223 (0,10)	0,141 (0,09)	-0,039 (0,07)

Podczas wyszukiwania użyteczności zidentyfikowano badanie Brown 1999, które zawierało wartości pozwalające stworzyć zestaw użyteczności niezbędny do modelu. Nie wykorzystano tego zestawu w analizie podstawowej z uwagi na:

- inną populację badaną. W badaniu Brown 1999 wzięli udział głównie starsi pacjenci (ze średnią wieku 68 lat) z zaburzeniami widzenia spowodowanymi innymi chorobami (zwyrodnieniem plamki żółtej związanym z wiekiem, retinopatią cukrzycową, odwarstwieniem siatkówki, niedrożnością żył siatkówki czy zaćmą), często z chorobami współistniejącymi, podczas gdy średnia wieku populacji docelowej to 15 lat.
- zastosowanie w badaniu metody bezpośredniej pomiaru użyteczności (metoda handlowania czasem, TTO). Zgodnie z wytycznymi preferowaną metodą pomiaru użyteczności jest metoda pośrednia. Spośród metod pośrednich wytyczne zalecają pomiar użyteczności metodą EQ-5D (AOTMiT 2016).

Zestaw użyteczności przygotowany na podstawie danych z badania Brown 1999 zostanie wykorzystany w analizie wrażliwości (Tab. 49). Uzyskanie zestawu użyteczności do modelu wymagało przeszacowania użyteczności z badania Brown 1999, które przedstawiono w Tab. 50.

Tab. 49. Zestaw użyteczności do modelu na podstawie badania Brown 1999.

Metoda	Wartość użyteczności dla stanów zdrowia (SD)				
	HS1	HS2	HS3	HS4	HS5
Brown 1999 (metoda bezpośrednia, TTO)	0,75	0,65	0,54	0,52	0,35

Tab. 50. Dopasowanie użyteczności z badania Brown 1999 do stanów zdrowia występujących w modelu.

Ostrość widzenie w le- piej widzącym orku w skali Snellen (LogMAR)	Wartość użyteczności z badania Brown 1999 (metoda TTO)	Stan zdrowia z modelu	Wartości wykorzystane w analizie
20/40 (0,30)	0,80	HS1	0,75
20/50 (0,40)	0,77		
20/70 (0,54)	0,74		
20/100 (0,70)	0,67		
20/200 (1,00)	0,66	HS2	0,65
20/300 (1,18)	0,63		
20/400 (1,30)	0,54	HS3	0,54
CF	0,52	HS4	0,52
HM-NLP	0,35	HS5	0,35

## 2.9.2 Zmniejszenie użyteczności z powodu działań niepożądanych

W analizie oprócz użyteczności stanów zdrowia uwzględniono zmniejszenie użyteczności związane z wystąpieniem działań niepożądanych. Zmniejszenie użyteczności było jednorazowe, krótkotrwałe i występujące bezpośrednio po operacji chirurgicznej. Przyjęte wartości oraz założenia zamieszczono w Tab. 51.

Tab. 51. Zmniejszenie użyteczności wynikające z występowania działań niepożądanych.

Działanie niepo- żądane	Zmniejszenie uży- teczności zwią- zane z działaniem niepożądany	Czas trwania [miesiące]	Źródło/założenia
Zaćma	0,14	1,0	NICE 2018 (wytyczne dla zwyrodnienia plamki żółtej)
Zapalenie oka	0,30	3,6	NICE 2018 (wytyczne dla zwyrodnienia plamki żółtej)
Zwiększenie ci- śnienia we- wnątrzgałko- wego oka	0,10	1,0	Konserwatywnie założono, że zmniejszenie użyteczności w wyniku tego działania niepożądanego odpowiada zmniejszeniu użyteczności wynikającemu z niekontrolowanej, ciężkiej jaskry (Pershing 2014). Założono czas trwania zdarzenia na 1 miesiąc z uwagi, że wszystkie działania niepożądane ustąpiły w przeciągu 1 miesiąca w badaniu Russel 2017.

## 2.9.3 Zmniejszenie użyteczności opiekunów

W badaniu Janabi 2016 stwierdzono, że zmniejszenie użyteczności dla opiekuna to 0,041. Liczbę opiekunów przypadającą na dziecko oszacowano na podstawie danych GUS z 2011 roku (GUS 2019) na 1,69. Oszacowano zmniejszenie użyteczności dla opiekunów na 0,069 (0,041 x

1,69). Założono, że spadek użyteczności opiekunów będzie występował dla czterech najcięższych stanów, tj HS2-5 w grupie <18. r.ż. Z uwagi na brak danych dla opiekunów pacjentów dorosłych z dziedziczną dystrofią siatkówki, założono w tym przypadku połowę zmniejszenia użyteczności oszacowanej dla dzieci. Oszacowane wartości wprowadzone do modelu zamieszczono w Tab. 52.

Tab. 52. Zmniejszenie użyteczności opiekunów.

Stan zdrowia	Populacja <18.r.ż.	Populacja ≥18. r.ż.	Źródło/założenia
HS1	0	0	Założenie z uwagi na lżejszy stan zdrowia
HS2-5	0,069	0,035	Zmniejszenie użyteczności opiekuna według Janabi 2016. Liczba opiekunów na dziecko według danych GUS 2019. Założono, że opiekunowie dorosłych pacjentów doświadczają połowy zmniejszenia użyteczności dla dzieci z uwagi na brak danych.

## 2.9.4 Zmniejszenie użyteczności spowodowane operacją

Założono brak zmniejszenia użyteczności spowodowanego operacją chirurgiczną. Procedura jest krótka, wykonywana z wykorzystaniem znieczulenia.

## 2.9.5 Zwiększenie użyteczności z powodu zwiększenia czułości na światło

Odstąpiono od zwiększania użyteczności z powodu zwiększenia czułości na światło w ramieniu VN.

## 2.10 Zestawienie parametrów modelu

Tab. 53. Zestawienie parametrów i założeń w modelu dla scenariusza podstawowego.

Parametr	Założenie/Wartość
Stopa dyskontowa	5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych
Perspektywa	NFZ, wspólna
Ocena zaburzenia widzenia	Na podstawie średniej dla obu oczu
Definicja stanów zdrowia	Według VA i VF
Charakterystyka populacji	Według danych z badania Russel 2017: Średnia wieku: 15,1 lat Odsetek mężczyzn: 42% Odsetek w stanie HS1: 23% Odsetek w stanie HS2: 32% Odsetek w stanie HS3: 23% Odsetek w stanie HS4: 19% Odsetek w stanie HS5: 3%
Horyzont analizy	Dożywni (do 100.r.ż.)
Metoda analizy prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowia	Dokładne

Parametr	Założenie/Wartość
Prawdopodobieństwa dla stanów zdrowia bez danych	Prawdopodobieństwa jak w poprzednim stanie zdrowia
Wykorzystanie danych pacjentów po <i>cross-over</i>	Nie
Czas do wystąpienia efektu VN	1 miesiąc
Czas trwania fazy stabilizacji (czas utrzymania efektu leczenia)	40 lat
Czas zaniku efektu leczenia	0
Ryzyko względne progresji w porównaniu z naturalnym przebiegiem	0%
Rozkład do modelowania krzywych progresji	Weibulla
Koszt leku Luxturna®	██████████
Koszt podania leku	6 457,00 zł
Koszt leku immunomodulującego za mg	Perspektywa NFZ: 0,045477297 zł Perspektywa wspólna: 0,079058558 zł
Liczba dni z dawką prednizonu 1 mg/kg m.c. (oboje oczu)	14
Liczba dni z dawką prednizonu 0,5 mg/kg m.c. (oboje oczu)	6,8
Masa ciała	51,5 kg
Ryczałt roczny za diagnostykę w PL	1204,00 zł
Porada w ramach PL	108,16 zł
Liczba porad w ramach PL	6
Kwalifikacja do PL	338,00 zł
Koszt działań niepożądanych	Zaćma: 1 927,50 zł Zapalenie oka: 133,00 zł Zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego oka: 133,00 zł
Koszt hospitalizacji (dodatkowych)	Stan HS1: 132,37 zł Stan HS2-5: 177,20 zł
Koszt rehabilitacji	Stan HS1: 61,09 zł dzieci i 56,39 zł dorośli Stan HS2-5: 86,32 zł dzieci i 79,68 zł dorośli
Koszt wyrobów medycznych	Stan HS1: 67,63 zł perspektywa NFZ, 82,94 zł perspektywa wspólna Stan HS2-5: 57,35 zł perspektywa NFZ 70,33 zł perspektywa wspólna
Koszt leczenia depresji	Stan HS1: 104,44 zł perspektywa NFZ, 114,39 zł perspektywa wspólna Stan HS2-5: 118,97 zł perspektywa NFZ 130,31 zł perspektywa wspólna
Użyteczności	Zestaw Lloyd 2019 metoda EQ-5D-5L HS1: 0,71 HS2:0,62 HS3:0,52 HS4:0,35 HS5:0,15

Parametr	Założenie/Wartość
Zmniejszenie użyteczności z powodu działań niepożądanych	Zaćma: 0,14 Zapalenie oka: 0,3 Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe: 0,1
Czas trwania zmniejszenia użyteczności wynikającego z działania niepożądanego	Zaćma: 1 miesiąc Zapalenie oka: 3,6 miesiąca Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe: 1 miesiąc
Zmniejszenie użyteczności opiekunów	Pacjenci <18.r.ż. HS1: 0 HS2-5: 0,069 Pacjenci ≥ 18. r.ż. HS1: 0 HS2-5: 0,035
Zmniejszenie użyteczności związane z operacją chirurgiczną	Brak
Zwiększenie użyteczności związane ze zwiększeniem czułości na światło po zastosowaniu VN	Brak
Prawdopodobieństwo zgonu	Zgodnie z tablicami trwania życia GUS z 2019 roku
Zwiększenie prawdopodobieństwa zgonu z powodu zaburzeń widzenia	Brak

## 2.11 Analiza progowa

Przeprowadzono analizę progową biorąc pod uwagę wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustalonego ustawą na trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (art. 12 ust. 13). Zgodnie z komunikatem Prezesa GUS obecnie średni trzyletni PKB wynosi 51 838 zł. Oznacza to wartość progu opłacalności na poziomie 155 514 zł/QALY.

## 2.12 Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeanalizowano scenariusze dla niepewnych parametrów i przyjętych założeń.

Przedmiotem analizy wrażliwości będą przyjęte założenia odnośnie czasu utrzymywania się efektu terapeutycznego z uwagi na ograniczony czas obserwacji pacjentów po zastosowaniu terapii. Przyjmuje się, że zmiany genetyczne wywołane w komórkach docelowych będą trwałe. Jednakże brak jest danych klinicznych potwierdzających takie stwierdzenie (potencjalny potrzebny okres obserwacji - > 70 lat). Lek Luxturna® jest jedną z pierwszych zarejestrowanych terapii genowych. Tym samym brak w chwili obecnej danych o długotrwałych efektach terapii genowych. Czas obserwacji pacjentów w badaniu Russel 2017 to 4 lata natomiast w badaniu 101 i 102 najdłuższy czas obserwacji wynosił 7,5 roku. W badaniach potwierdzono utrzymywanie się efektu terapeutycznego.

Scenariusze zrealizowane w ramach analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem zamieszczono w Tab. 54.

Tab. 54. Scenariusze analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem.

Nr scenariusza	Zmieniany parametr/założenie	Wartość/założenie w scenariuszu podstawowym	Wartość/założenie w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
1	Charakterystyka populacji	Na podstawie badania klinicznego Russel 2017	Na podstawie badania naturalnego przebiegu choroby RPE 65 NHx	W scenariuszu podstawowym wykorzystano dane z badania klinicznego z uwagi na spójność danych dotyczących charakterystyki populacji i skuteczności terapii
2	Definicja stanów zdrowia	Brane pod uwagę VA i VF	Brane pod uwagę tylko VA	Choć ostrość wzroku wydaje się istotna w widzeniu pacjentów z dziedziczną dystrofią siatkówki, na widzenie wpływa również utrata pola widzenia. W scenariuszu analizy wrażliwości wykonano scenariusz uwzględniający tylko ostrość widzenia.
3	Ocena jakości widzenia	Średnia dla obu oczu	Na podstawie wyniku dla lepszego oka	Dla widzenia optymalne jest funkcjonowanie obu oczu stąd też scenariusz podstawowy uwzględniał ocenę jakości widzenia na podstawie średniej dla obu oczu. W ramach analizy wrażliwości sprawdzono jak uwzględnienie danych dla lepszego oka zmieni wyniki analizy.
4a, 4b,	Czas trwania fazy stabilizacji	40 lat	20 lat 50 lat	Konserwatywne skrócenie czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie o połowę oraz wydłużenie o kolejne 10 lat.
5	Stopniowy efekt zanikania skuteczności leku	Brak	10 lat	W scenariuszu podstawowym założono brak efektu terapeutycznego po 40 latach. Prawdopodobnie skuteczność będzie zanikać stopniowo. Założono, że okres zanikania skuteczności będzie trwał 10 lat
6	Ryzyko pogorszenia wzroku u pacjentów leczonych lekiem Luxturna® względem pacjentów bez interwencji	0%	25%	W scenariuszu podstawowym założono, że ryzyko progresji do gorszego stanu zdrowia w fazie długookresowej będzie takie samo w ramieniu VN i braku interwencji. W modelu dopuszczono możliwość, że ryzyko progresji będzie mniejsze u pacjentów leczonych VN. W analizie wrażliwości przeanalizowano scenariusz, w którym założono ryzyko zmniejszone o 25%. Takie założenie wynikało z faktu, że około 25% siatkówki jest poddawanych terapii podczas zabiegu z użyciem VN.



Nr scenariusza	Zmieniany parametr/zakładzenie	Wartość/zakładzenie w scenariuszu podstawowym	Wartość/zakładzenie w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
7	Uwzględnienie danych pacjentów po <i>cross-over</i>	Nie uwzględniono	Uwzględniono	Najbardziej istotne do oceny skuteczności są dane z badania RCT. W badaniu Russel 2017 pacjenci z grupy kontrolnej (bez interwencji) mogli otrzymać lek Luxturna®. Dane tych pacjentów po otrzymaniu leku zostały włączone w ramach analizy wrażliwości powiększając pulę danych do oceny skuteczności.
8a, 8b, 8c, 8d	Rozkład do modelowania progresji widzenia	Weibulla	Gompertza, log-logistyczny, log-normalny, wykładniczy	Sprawdzenie wyników dla wszystkich możliwych rozkładów do modelowania progresji choroby.
9	Zwiększona śmiertelność wśród osób niewidomych	Nie uwzględniono	Uwzględniono	Zaobserwowano powiązanie zaburzenia ostrości wzroku ze zwiększoną śmiertelnością a taki efekt był uwzględniony w innym wniosku refundacyjnym dla chorób wzroku (NICE 2013). Większość danych wskazujących na zwiększenie śmiertelności dotyczy populacji osób starszych. Brak jest danych oceniających wpływ pogorszenia widzenia na śmiertelność w młodszych grupach wiekowych. Nie można wykluczyć, że pogorszenie widzenia może prowadzić do zwiększenia śmiertelności w młodszej grupie, podobnie jak to ma miejsce w grupie starszej.
10a	Użyteczności	Zestaw z publikacji Lloyd 2019 wyznaczony metodą EQ-5D	Zestaw z publikacji Lloyd 2019 wyznaczony metodą HUI3	W scenariuszu alternatywnym wykonano analizę w oparciu o zestaw użyteczności wyznaczony metodą HUI3. Odnaleziono badania wskazujące na większą wrażliwość HUI3 w porównaniu z EQ-5D na zmiany jakości widzenia (Tosh 2012). Zestawu wyznaczonego metodą HUI3 nie wykorzystano w scenariuszu podstawowym z uwagi, że metoda EQ-5D jest preferowana przez polskie wytyczne oraz z uwagi, że użyteczność najgorszego stanu zdrowia została oceniona jako gorsza niż śmierć. Pacjenci adaptują się do pogarszającego widzenia i użyteczność gorsza niż śmierć dla ślepoty wydaje się zaniżona.
10b			Zestaw użyteczności na podstawie publikacji Brown 1999	Odrzucono wykorzystanie zestawu Brown 1999 w scenariuszu podstawowym z uwagi na inną populację w badaniu. Populacja badania Brown 1999 to głównie starsi chorzy,

Nr scenariusza	Zmieniany parametr/założenie	Wartość/założenie w scenariuszu podstawowym	Wartość/założenie w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
				często ze współistniejącymi chorobami, podczas gdy średnia wieku populacji docelowej to 15 lat.
11a	Stopy dyskontowe	3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów	0% dla efektów i kosztów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT. Dyskontowanie ma szczególnie duży wpływ na technologie medyczne przynoszące zysk zdrowotny przez całe życie pacjenta
11b	Stopy dyskontowe		1,5% dla efektów zdrowotnych i kosztów	Scenariusz wykorzystujący mniejszą stopę dyskontową opisany w dokumentacji NICE. W analizie ERG zasugerowano możliwość zmniejszenia stóp dyskontowych z 3,5% do 1,5% z uwagi na znaczący wpływ leku na efekty zdrowotne w długim horyzoncie czasowym oraz brak kosztów technologii w kolejnych latach.
12a	Założenie dotyczące sposobu oszacowania prawdopodobieństwa przejść w fazie wstępnej	Dokładne macierze bez korekty	Korekta zależna od stanu zdrowia	Uznano, że dokładne macierze lepiej odzwierciedlają dane z badania klinicznego niż macierze po korekcie.
			Korekta niezależna od stanu zdrowia	W dokładnych macierzach niektóre prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia wynoszą 0% mimo, że teoretycznie są prawdopodobne. Może być to wynikiem małej liczby pacjentów w badaniu Russel 2017. Szczegółowo wykonaną korektę opisano w rozdziale 2.6.1
13a	Koszty związane ze stanem zdrowia	Jak opisano w rozdziale 2.7.7 i 2.8	-25%	Niektóre dane dotyczące zużycia kosztów pochodziły z innych krajów. Sprawdzone jak zmiana wysokości kosztów wpłynie na wyniki analizy. Ponadto w analizie nie było możliwe uwzględnienie wszystkich kosztów ponoszonych w tej populacji z uwagi na brak danych o zużyciu co dotyczy zwłaszcza perspektywy wspólnej i społecznej.
13b			+25%	

## 2.13 Analiza probabilistyczna

W ramach analizy probabilistycznej wykonano 10 000 symulacji. Listę uwzględnionych parametrów oraz rozkład zmienności określono w poniższej tabeli. Szczegóły zamieszczono w dokumencie elektronicznym na arkuszu „Control”

Tab. 55. Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej.

Parametr	Rozkład
Parametry rozkładu Weibulla (do modelowania progresji zaburzeń widzenia)	Normalny
Użyteczności stanów zdrowia	Beta
Zmniejszenie użyteczności opiekunów	Gamma
Zmniejszenie użyteczności związane z działaniami niepożądanymi	Gamma
Czas trwania działania niepożądanego	Gamma
Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych	Beta
Liczba dni terapii immunomodulującej	Gamma
Liczba porad w PL	Gamma
Koszty (operacji, ryczałt za diagnostykę w PL, działań niepożądanych, hospitalizacji, rehabilitacji, wyrobów medycznych, leczenia depresji, pośrednie)	Gamma

## 2.14 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w scenariuszu podstawowym koszty dyskontowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%.

## 2.15 Walidacja

### 2.15.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono pomyślnie walidację wewnętrzną modelu, polegającą na sprawdzeniu uzyskiwanych wyników w przypadku podstawiania szczególnych wartości parametrów (m.in.: wartości zerowe kosztów i prawdopodobieństw, te same wartości dla gałęzi interwencji i komparatora).

### 2.15.2 Walidacja konwergencji

W toku przeglądu analiz ekonomicznych odnaleziono 8 analiz ekonomicznych dotyczących opłacalności stosowania leku Luxturna® (woretygen neparwówek) w leczeniu dystrofii siatkówki związanej z mutacją genu *RPE65*, tj.:

- Zimmermann 2018 (analiza przeprowadzona przez *Institute for Clinical and Economic Review*);
- Johnson 2019;
- Uhrmann 2020;
- Viriato 2019 (analiza oceniona przez brytyjską agencję HTA);
- NICE 2019 (analiza brytyjskiej agencji HTA),

- Farmer 2020 (analiza oceniona przez brytyjską agencję HTA, opinia ERG)
- SMC 2019 (analiza oceniona przez szkocką agencję HTA);
- ZIN 2020 (analiza oceniona przez holenderską agencję HTA);
- HAS 2019 (analiza oceniona przez francuską agencję HTA).

Metodykę analiz opisano w Tab. 56.

Analizy złożone do agencji HTA (Viriato 2019, Farmer 2020, HAS 2019, ZIN 2020, SMC 2019) to analizy przygotowane przez wnioskodawcę na podstawie tego samego modelu ekonomicznego - opisywanego w niniejszym raporcie.

Tab. 56. Zestawienie założeń odnalezionych analiz ekonomicznych woretygenu neparwówek.

Kod publikacji	Kraj	Sponsor	Model	Komparator	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Czas trwania efektu (lata)
Johnson 2019	USA	Spark Therapeutics Inc	Zamknięty kohortowy (6 stanów zdrowia)	Brak interwencji	Dożywotni	3% (dla kosztów i efektów zdrowotnych)	Analiza podstawowa: w całym horyzoncie analizy bez spadku skuteczności
Uhrmann 2020	Niemcy	Brak danych	Symulacja indywidualna dla kohorty pacjentów w ramach 2-stanowego modelu Markova	Brak interwencji	Dożywotni	3% (scenariusz podstawowy, dla kosztów i efektów zdrowotnych) 0% (analiza wrażliwości)	Analiza podstawowa: w całym horyzoncie analizy bez spadku skuteczności
Viriato 2019*, Farmer 2020	Wielka Brytania	Novartis Pharma AG	Model Markova (5 stanów zdrowia zróżnicowanych w zależności od jakości widzenia oraz stan pochłaniający: zgon); model złożony z fazy początkowej i fazy długoterminowej; symulacje metodą Monte Carlo	Brak interwencji	Dożywotni	3,5% (dla kosztów i efektów zdrowotnych)	40 lat trwania pełnego efektu terapeutycznego, następnie zgodnie z tym co obserwowano dla pacjentów nieleczonych
NICE 2019, SMC 2019							40 lat trwania pełnego efektu terapeutycznego, następnie 10-letni okres zanikania skuteczności
HAS 2019						Francja	4% przez pierwsze 30 lat a następnie 2%
Zimmermann 2018	USA	<i>Institute for Clinical and Economic Review</i>	2-stanowy model Markova (bez zgonu, zgon), wartość użyteczności zależna od czasu	Brak interwencji	Dożywotni	3% (dla kosztów i efektów zdrowotnych)	10 lat trwania pełnego efektu terapeutycznego, następnie 10-letni okres zanikania skuteczności

\*analizy zawarte w publikacji Viriato 2019 oraz umieszczone na stronie brytyjskiej agencji HTA - NICE oraz szkockiej agencji HTA - SMC, zostały oparte na tym samym modelu i przyjęto takie samo założenie odnośnie czasu utrzymywania się efektu terapeutycznego

Poniżej zestawiono i porównano najważniejsze wyniki odnalezionych analiz.

#### **Zimmermann 2018 (USA, analiza *Institute for Clinical and Economic Review*)**

Terapia woretygenem pozwala uzyskać o 1,3 QALY więcej, w porównaniu z BRAKIEM INTERWENCJI. ICUR dla woretygeny wynosi 643 800\$/QALY z perspektywy płatnika i 480 100\$/QALY z perspektywy społecznej. Oszacowana wartość ICUR przekracza znacznie przyjęty próg efektywności kosztowej dla terapii wynoszący 150 000\$/QALY. Przekracza również próg opłacalności stosowany w przypadku chorób rzadkich wynoszący 250 000\$/QALY. Dla progu 250 000\$/QALY oszacowane prawdopodobieństwo opłacalności terapii woretygenem wynosi 1,9% (perspektywa płatnika) oraz 17,8% (perspektywa społeczna).

#### **Johnson 2019 (USA)**

Analiza dla scenariusza podstawowego została przeprowadzona z założeniem, że skuteczność leczenia obserwowana w badaniu klinicznym w okresie 3 lat utrzymuje się przez całe życie, tj. założono 0% redukcję efektu leczenia po 3 latach. Stosowanie VN pozwala uzyskać o 9,4 QALY więcej w porównaniu do braku interwencji. Różnica w kosztach całkowitych wyniosła 749 925\$, a wartość ICUR 79 618\$/QALY. Po uwzględnieniu kosztów pośrednich stwierdzono oszczędności (560 038\$) i dominację VN w porównaniu do braku interwencji.

W kilku scenariuszach analizy wrażliwości uwzględniona została redukcja efektu terapeutycznego po 3 latach. Redukcja polegała na uwzględnieniu odsetka pacjentów, u których po 3. roku tracono skuteczność leczenia, a pogorszenie wzroku następowało jak u pacjentów bez interwencji. Wraz ze zmniejszaniem skuteczności, uzyskiwano mniejsze QALY oraz większy ICUR. Dla 5% redukcji uzyskiwano o 9,1 QALY więcej w porównaniu do braku interwencji, a ICUR po wykluczeniu kosztów pośrednich wynosił 83 262\$/QALY. Dla 100% redukcji efektu terapeutycznego uzyskiwano tylko o 2,2 QALY więcej w porównaniu z brakiem interwencji, a ICUR po wykluczeniu kosztów pośrednich wzrósł do 380 185\$/QALY.

Analiza wykazała, że stosowanie woretygeny pozostaje opłacalne, jeśli co najmniej 8,8% pacjentów utrzymuje efekt leczenia po 3 latach (z uwzględnieniem kosztów pośrednich) oraz 43,3% pacjentów dla analizy z wykluczeniem kosztów pośrednich. Granica opłacalności została określona na 150 000\$/QALY. Analiza sugeruje, że woretygen jest opłacalną terapią, biorąc pod uwagę wymieniony próg opłacalności. Przy założeniu utraty efektu terapeutycznego po 3 latach, otrzymany wynik ICUR nie mieści się w określonej granicy opłacalności 150 000\$/QALY. Założenie to jest mało prawdopodobne w kontekście danych klinicznych wskazujących na utrzymywanie się skuteczności co najmniej przez 7,5 roku.

#### **Uhrmann 2020 (Niemcy)**

Wyniki analizy wskazują, że terapia z wykorzystaniem woretygeny pozwala uzyskać dodatkowe 4,82 QALY więcej, w porównaniu z brakiem interwencji. ICUR wyniósł 156 853€/QALY. Nie określono progu efektywności kosztowej. W analizie wrażliwości przyjęto założenie o utrzymywaniu się efektu terapeutycznego przez 10 lat. Analiza wrażliwości wynika z niepewności co do czasu trwania efektu leczenia, ze względu na brak dostępności danych długoterminowych. W analizie wrażliwości oszacowany zysk QALY wyniósł 2,89. Inkrementalne koszty całkowite wzrosły do 1 169 403€, a ICUR do 404 774€/QALY. Analiza wrażliwości podkreśla znaczenie czasu trwania efektu terapeutycznego dla wyników analizy ekonomicznej. Opłacalność terapii zależy od utrzymywania się efektu terapii woretygenem.

#### **Viriato 2019 (Wielka Brytania)**

Wyniki scenariusza podstawowego odnoszą się do analizy z perspektywy płatnika. Wyniki otrzymane dla scenariusza podstawowego wskazują, że stosowanie woretygeny pozwala uzyskać o 6,4 QALY więcej w porównaniu z brakiem interwencji, a ICUR wyniósł 95 072£/QALY. Różnica w kosztach całkowitych pomiędzy porównywanymi terapiami wyniosła 612 404£ (różnica w kosztach opieki medycznej z pominięciem kosztów monitorowania efektów leczenia woretygeny wyniosła 5 776£ na korzyść woretygeny). Lek uznano za efektywny kosztowo biorąc pod uwagę granicę opłacalności leczenia wynoszącą 100 000£/QALY ustaloną przez NICE dla *Highly Specialised Technologies*. Uwzględnienie kosztów pośrednich prowadzi do zmniejszenia wartości ICUR. Analiza wszystkich scenariuszy rozważanych w badaniu pokazała, że ich wyniki mieszczą się w przedziale od 51 241£/QALY do 127 800£/QALY, co pokazuje że terapia woretygenem jest terapią opłacalną.

#### **NICE 2019, Farmer 2020 (Wielka Brytania)**

W dokumentacji NICE zamieszczono wyniki analizy ekonomicznej z założeniami preferowanymi przez *Evidence Review Group*. W analizie wykorzystano model przekazany przez wnioskodawcę. Zmieniono kilka założeń, m.in. dotyczących charakterystyki chorych, użyteczności i kosztów medycznych. Po wprowadzeniu wszystkich zmian zysk QALY wyniósł 4 QALY na korzyść VN a ICUR 155 750£/QALY. Został zaproponowany *Patient Access Scheme*. Wyniki dla *Patient Access Scheme* zostały zaznaczone.

Lek uzyskał pozytywną rekomendację NICE. Wydatki na leczenie lekiem Luxturna® zostały określone jako odpowiednia alokacja środków w kontekście *Highly Specialised Technologies*.

#### **SMC 2019 (Szkocka agencja HTA)**

Ocena terapii została przeprowadzona w porównaniu z brakiem interwencji w populacji dzieci i dorosłych, z potwierdzoną mutacją genu *RPE65*. Agencja SMC w 2020 roku zdecydowała, iż woretygen neparwówek może być obecnie stosowany w ramach „systemu skrajnie-sierocych leków” szkockiego NHS. Po 3 latach, na podstawie danych dotyczących skuteczności terapii dostarczonych przez firmę, SMC dokona ponownej oceny leku i podejmie decyzję o jego rutynowej dostępności w ramach szkockiego NHS. Analiza wykazała znaczną przewagę woretygeny nad brakiem interwencji pod względem uzyskanych QALY (o 7 więcej). ICUR wyniósł 89 871£/QALY. Zmiana założenia dotyczącego czasu utrzymywania się efektu terapeutycznego z 40 lat na 20 lat spowodowała zwiększenie wartości ICUR do 111 296£/QALY. Skrócenie czasu utrzymywania efektu terapeutycznego do 10 lat zwiększa ICUR do 143 444£/QALY. Przeprowadzono analizy dla ceny leku w *Patient Access Scheme*, ale z uwagi na poufność ustaleń nie zamieszczono wyników oszacowań.

#### **HAS 2019 (francuska agencja HTA)**

Oszacowany zysk QALY wyniósł 3,3 QALY w porównaniu z brakiem interwencji. ICER określony został na poziomie 191 811€/QALY. Komisja po upływie 5 lat ponownie oceni dane dotyczące stosowania VN, w tym dane długoterminowe. Agencja wydała pozytywną opinię w zakresie skuteczności klinicznej preparatu Luxturna®, bez wydania rekomendacji dotyczącej refundacji.

#### **ZIN 2020 (holenderska agencja HTA)**

Stosowanie woretygeny wiąże się z uzyskaniem o 8,3 QALY więcej w porównaniu do braku interwencji. Różnica w kosztach pomiędzy stosowanymi terapiami wynosi 672 736€, a uzyskany ICUR 80 944€/QALY. Holenderska agencja ZIN w 2020 roku zaleciła ministerstwu

włączenie leku do pakietu podstawowego refundacji tylko wtedy, gdy cena leku zostanie znacznie obniżona.

### Podsumowanie

Wyniki porównania efektywności kosztowej woretygeny neparwówek z brakiem interwencji wskazują, że stosowanie preparatu Luxturna® wiąże się z uzyskaniem dodatkowych korzyści zdrowotnych. Wyniki wszystkich analiz zestawiono w Tab. 57. Opłacalność terapii zależy od stopnia utrzymywania się efektu terapeutycznego. Dostępne analizy wskazują, że terapia woretygenem nie przekracza progu opłacalności w 2 z 3 analiz, w których określono wartość progu.

Tab. 57. Zestawienie wyników QALY, różnic w kosztach oraz ICUR dla odnalezionych analiz ekonomicznych.

Kod publikacji	Perspektywa analizy	QALY			Różnica w kosztach (zł*)	ICUR (zł*/QALY)
		VN	Brak interwencji	Różnica		
Johnson 2019	Płatnika	18,1	8,6	9,40	749 925\$ (2 814 168,56 ZŁ)	79 618\$/QALY (298 774,51 ZŁ/QALY)
	Spółeczna				-560 038\$ (2 101 598,60 ZŁ)	Dominacja VN nad brakiem interwencji
Uhrmann 2020	Spółeczna	-	-	4,82	755 566€ (3 364 384,28 ZŁ)	156 853€/QALY (698 435,04 ZŁ/QALY)
Viriato 2019	Płatnika	16,3	9,8	6,40	612 404€ (2 966 913,66 ZŁ)	95 072€/QALY (460 595,32 ZŁ/QALY)
NICE 2019 (ERG)†	Płatnika‡	16,9	12,9	4,0	618 348£ (2 995 711 ZŁ)	155 750€/QALY (754 562 ZŁ/QALY)
SMC 2019	Płatnika	10,6	3,6	7,00	624 976€ (3 027 821,23 ZŁ)	89 871€/QALY (435 398,03 ZŁ/QALY)
	Spółeczna	10,6	3,6	7,00	-	67 774€/QALY (328 345 ZŁ/QALY)
Zimmermann 2018	Płatnika	17,3	16,0	1,30	825 621\$ (3 098 225,36 ZŁ)	643 813\$/QALY (2 415 972,66 ZŁ/QALY)
	Spółeczna				615 715\$ (2 310 532,11 ZŁ)	480 130\$/QALY (1 801 735,84 ZŁ/QALY)
ZIN 2020	Płatnika	21,9	13,6	8,30	672 736€ (2 995 558,86 ZŁ)	80 944€/QALY (360 427,44 ZŁ/QALY)
HAS 2019	Płatnika	8,2	4,9	3,3		191 811€/QALY (854 096,02 ZŁ/QALY)

\* koszt w PLN określony na podstawie średniego kursu (z dnia 16.09.2020) opublikowanego na stronie Narodowego Banku Polskiego, <https://www.nbp.pl/>; †wyniki analizy z założeniami przyjętymi przez Evidence Review Group (str. 667 dokumentu); ‡ perspektywa uwzględnia koszty opieki społecznej



### 2.15.3 Walidacja zewnętrzna

W analizie wykorzystano badanie Russel 2017, którego okres obserwacji to ok. 4 lata (Maquire 2019). Dane z badań 101 i 102 potwierdzają utrzymywanie się efektu zdrowotnego w maksymalnym okresie obserwacyjnym (Chung 2019).

## 3 Wyniki

### 3.1 Scenariusz podstawowy

Zastosowanie leku Luxturna® pozwala uzyskać [redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

W [redacted] zamieszczono oszacowane ceny progowe dla scenariusza podstawowego.

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Tab. 59. [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Tab. 60. [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

### 3.2 Analiza wrażliwości

#### 3.2.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

W modelu umożliwiono wykonanie jednokierunkowej analizy wrażliwości dla poszczególnych parametrów rozkładu Weibulla. Należy jednak ostrożnie interpretować wyniki tej analizy z uwagi, że parametry w tej analizie były testowane niezależnie natomiast w rzeczywistości są wysoce od siebie zależne, tj. zmiana jednego wpływa na zmianę drugiego. Z tego względu nie korzystano z tej funkcjonalności modelu.

Spośród testowanych parametrów największy wpływ na wyniki analizy mają parametry wpływające na oszacowanie efektów zdrowotnych m.in. dotyczące utrzymywania się skuteczności terapii oraz stopy dyskontowe. Efekty zdrowotne ujawniają się w długim horyzoncie analizy, natomiast największe koszty związane są z samą interwencją na początku modelowania.

Innym istotnym parametrem dla wyników analizy są użyteczności stanów zdrowia. W niniejszej analizie wykorzystano zestaw użyteczności wyznaczony z zastosowaniem metody EQ-5D dla pacjentów z populacji docelowej. Wykorzystano metodę zalecaną w wytycznych AOTMiT (AOTMiT 2016). W ramach analizy wrażliwości wykorzystano zestaw wyznaczony metodą HUI3 co zwiększyło efektywność kosztową ocenianej technologii. Wykorzystanie zestawu z Brown 2009 prowadzi do zmniejszenia efektywności kosztowej, jednakże należy mieć na uwadze, że użyteczności te były wyznaczone w populacji osób starszych, które są dotknięte często wieloma schorzeniami, natomiast populację wnioskowaną stanowią osoby młode wchodzące w dorosłość i rozpoczynające swoje życie zawodowe.

Z uwagi, że większość uwzględnionych kosztów stanowiły koszty interwencji, zmiana wartości pozostałych kosztów nie wpłynęła znacząco na wyniki analizy.

Tab. 62. Wyniki analizy wrażliwości: zmiana wartości ICUR i ICER względem scenariusza podstawowego. Kolorem zielonym oznaczono scenariusze wskazujące na większą efektywność kosztową a pomarańczowym scenariusze wskazujące na mniejszą efektywność kosztową względem scenariusza podstawowego.

Scenariusz	[Redacted]					
	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
1	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■
4a	■	■	■	■	■	■
4b	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■
8a	■	■	■	■	■	■
8b	■	■	■	■	■	■
8c	■	■	■	■	■	■
8d	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■
10a	■	■	■	■	■	■
10b	■	■	■	■	■	■
11a	■	■	■	■	■	■
11b	■	■	■	■	■	■
12a	■	■	■	■	■	■
12b	■	■	■	■	■	■
13a	■	■	■	■	■	■
13b	■	■	■	■	■	■

Tab. 63. Wyniki analizy wrażliwości: perspektywa NFZ.

Sce- na- riusz	[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]				
1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
3	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
4a	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
4b	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
5	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
6	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
7	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
8a	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
8b	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
8c	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
8d	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
9	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
10a	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
10b	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
11a	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
11b	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
12a	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
12b	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
13a	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
13b	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tab. 64. Wyniki analizy wrażliwości: perspektywa wspólna.

Scenariusz	[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]				
1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
3	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
4a	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
4b	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
5	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
6	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
7	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
8a	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
8b	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
8c	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
8d	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
9	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
10a	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
10b	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
11a	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
11b	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
12a	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
12b	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
13a	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
13b	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tab. 65. Wyniki analizy wrażliwości: perspektywa społeczna.

Sce- na- riusz	[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
3	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
4a	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
4b	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
5	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
6	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
7	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
8a	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
8b	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
8c	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
8d	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
9	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
10a	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
10b	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
11a	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
11b	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
12a	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
12b	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
13a	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
13b	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

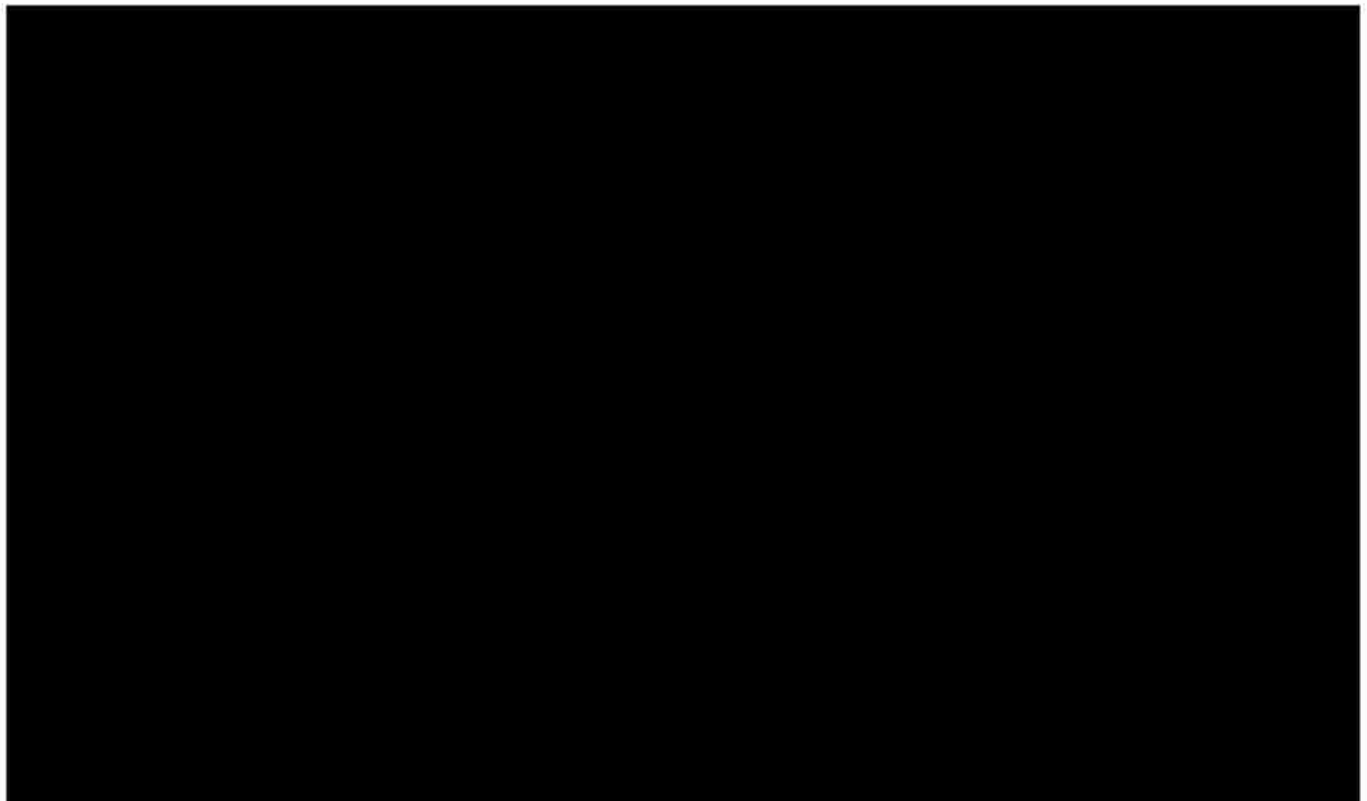
### 3.2.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]





[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



## 4 Ograniczenia

Terapia VN jest jedną z pierwszych terapii genowych. Stąd też nie istnieją dane długofalowe dotyczące utrzymywania się efektu terapeutycznego dla tego typu leczenia. Celem terapii są komórki nabłonka barwnikowego w siatkówce. Są to komórki, które rzadko podlegają mitozie. Opublikowane dane kliniczne dla VN wskazują na brak utraty efektu terapeutycznego u leczonych pacjentów w maksymalnym okresie obserwacji wynoszącym 7,5 roku (Chung 2019). Brak danych z długiego horyzontu czasowego jest ograniczeniem analizy, którego nie da się uniknąć. Efekt terapeutyczny może się utrzymywać do końca życia pacjenta, tj. przez około 70 lat. W niniejszej analizie założono utrzymywanie się efektu przez 40 lat, tj. w połowie okresu wyznaczonego przez najdłuższy czas obserwacji (tj. 7,5 roku) oraz maksymalny czas życia pacjenta (tj. 70 lat). Biorąc pod uwagę zakres 7,5-70 lat oraz brak dowodów wskazujących na możliwość redukcji skuteczności założenie o utrzymywaniu się efektu terapeutycznego przez 40 lat jest uzasadnione. W ramach analizy wrażliwości sprawdzano wpływ zmiany przyjętych założeń dotyczących utrzymywania się efektu terapeutycznego, zarówno skrócenie okresu skuteczności, jak również założenie o utrzymywaniu efektu terapeutycznego dożywotnio.

Pewnym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak badań użyteczności metodą EQ-5D przeprowadzonych wśród pacjentów populacji docelowej. Z uwagi na ultraradki charakter choroby nie było możliwe zrekrutowanie odpowiedniej liczby pacjentów do prospektywnego badania jakości życia metodą EQ-5D. W analizie ekonomicznej wykorzystano wartości użyteczności wyznaczone metodą EQ-5D przez klinicystów, którzy oceniali stan zdrowia na podstawie opisu przygotowanego przy współudziale ekspertów oraz pacjentów. Takie podejście cechuje się mniejszymi ograniczeniami niż zastosowanie opublikowanych badań użyteczności w innych populacjach pacjentów. Dotychczas stosowano wartości użyteczności wyznaczone w populacji osób starszych z zaburzeniami widzenia, która znacznie różni się wiekiem i chorobami współistniejącymi względem populacji docelowej. Wyznaczanie użyteczności w oparciu o klinicystów było już wykorzystane w innych ultraradkich chorobach (Pastores 2017). W alternatywnym badaniu Brown 1999 użyteczności zostały wyznaczone przez pacjentów metodą bezpośrednią, natomiast wytyczne (AOTMiT 2016) wskazują preferowaną metodę pośrednią (EQ-5D). Ponadto populacja docelowa to młodzi pacjenci (średnia wieku 15 lat) podczas gdy populacja badania Brown 1999 to pacjenci starsi o średniej wieku 68 lat, co zmniejsza wiarygodność zastosowania zestawu użyteczności z Brown 1999. Tym samym zastosowanie zestawu użyteczności z badania Lloyd 2019 jest bardziej wiarygodne w porównaniu do zestawu użyteczności z badania Brown 1999.

Ograniczeniem jest również mała liczba polskich danych dotyczących zużycia zasobów, która pozwoliłaby na pełną ocenę obciążeń finansowych społeczeństwa związanych z opieką nad osobami z upośledzeniem wzroku. W ramach analizy wrażliwości oprócz medycznych kosztów bezpośrednich uwzględniono tylko koszty pośrednie związane z utratą produktywności. Pominięto inne koszty, m.in. związane z dostosowaniem miejsca zamieszkania do pogarszającego się wzroku chorego, które prowadziłyby do zwiększenia efektywności kosztowej terapii lekiem Luxturna®.

## 5 Dyskusja

W pierwszej opublikowanej analizie dotyczącej VN (Zimmerman 2018) założono 10 letni okres utrzymania efektu terapeutycznego a następnie 10-letni okres zaniku skuteczności terapii. Takie założenie nie ma oparcia w danych klinicznych. Zgodnie z ostatnią publikacją w maksymalnym czasie obserwacji wynoszącym 7,5 roku nie stwierdzono zanikania efektu leczenia (Chung 2019). Tym samym założenie przyjęte w Zimmerman 2018 można uznać za konserwatywne. Przyjęte w niniejszej analizie założenie o utrzymywaniu się efektu terapeutycznego przez 40 lat jest zbieżne z założeniem opisanym w analizie złożonej do NICE. Zgodnie z opisem, 40 lat to około połowa okresu wyznaczonego przez najdłuższy czas obserwacji, tj. 7,5 roku oraz maksymalny czas życia pacjenta, tj. 70 lat. Założenie jest uzasadnione w kontekście braku danych wskazujących na możliwość zanikania skuteczności terapii. W ramach analizy wrażliwości testowano zmianę tego założenia. Zgodnie z wynikami jest to najistotniejsze założenie modelu.

W analizie ERG zasugerowano możliwość zmniejszenia stóp dyskontowych z 3,5% do 1,5% z uwagi na znaczący wpływ leku na efekty zdrowotne w długim horyzoncie czasowym oraz brak kosztów technologii w kolejnych latach.

W analizie uwzględniono koszty leczenia depresji. Zgodnie z danymi znaczne upośledzenie widzenia u osób młodych (21-30 lat) wiąże się z blisko 50%-towym ryzykiem depresji (Garcia 2017). Występowanie depresji jest znaczącym problemem tej grupy pacjentów. Perspektywa braku progresji zaburzeń widzenia, prowadzącej szybko do ślepoty, może korzystnie wpłynąć na ryzyko depresji w tej grupie chorych. W kontekście danych z badania Garcia 2017 dane dotyczące występowania depresji (16%, Chaumet-Riffaud 2017) w niniejszej analizie są konserwatywne.

Koszty utraty produktywności w Polsce, dla niewidomych i osób z umiarkowanym do ciężkiego zaburzeniem widzenia (> 50. r.ż.) oszacowano na, odpowiednio, od 240 mln EUR do 510 mln EUR rocznie i od 740 mln EUR do 1,55 mld EUR (Chakravarthy 2017). Koszty pośrednie związane z upośledzeniem widzenia są znaczącym obciążeniem społecznym, szczególnie biorąc pod uwagę młodszą grupę wiekową, jaką jest wnioskowana populacja, wchodząca dopiero na rynek pracy. Nie odnaleziono polskich danych pozwalających na określenie zróżnicowania zatrudnienia osób w zależności od stopnia upośledzenia widzenia. Uwzględnione w analizie oszacowania oparto na danych z Niemiec. Dane te mogą być bardzo konserwatywne względem realnych kosztów w Polsce z uwagi na prawdopodobnie większy odsetek pracujących osób z zaburzeniem wzroku w Niemczech. Zgodnie z dotychczasowymi analizami kosztów pośrednich zakłada się znaczny odsetek niepracujących niewidomych (Chakravarthy

2017). Podczas, gdy w badaniu z Niemiec odsetek pracujących niewidomych wynosił 69% (Chubarayan 2020) i nieznacznie odbiegał od wskaźnika zatrudnienia dla ogółu społeczeństwa (78,6%, Eurostat 2017).

Osoby niewidome ponoszą m.in. koszty dostosowania miejsca zamieszkania do osób niewidomych. Nie odnaleziono danych dotyczących zużycia zasobów i kosztów niemedycznych związanych ze ślepotą w Polsce przez co niemożliwe było ich uwzględnienie w niniejszej analizie. Ich uwzględnienie prowadziło do zwiększenia efektywności kosztowej ocenianej technologii.

Zastosowanie ocenianej interwencji wiąże się ze zmniejszeniem nakładów finansowych na leczenie tej grupy pacjentów jednakże najistotniejsza jest poprawa funkcjonowania pacjentów z grupy docelowej. Zgodnie z wynikami pacjenci po zastosowaniu ocenianej interwencji zyskują średnio 14 lat bez ślepoty. Efektywność kosztowa w przeliczeniu na lata życia bez ślepoty jest bliższa wartości progu efektywności kosztowej.

## 6 Wnioski

[Redacted content]

## 7 Aneks

### 7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania leku Luxturna® (woretygen neparwówek) w leczeniu dystrofii siatkówki związanej z mutacją genu *RPE65*:

- MEDLINE (PubMed): do 01.02.2021;
- Cochrane Library: do 01.02.2021;
- EMBASE do 01.02.2021.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano analiz ekonomicznych poprzez stronę <https://www.york.ac.uk/crd/>.

Przejrzano strony agencji HTA pod kątem analiz ekonomicznych dla leku Luxturna®. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada - <http://www.cadth.ca>
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia – <http://www.kunnskapsenteret.no/en/publications>.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDAKTOR], a następnie sprawdzona przez drugiego badacza [REDAKTOR]. W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 67, Tab. 68, Tab. 69). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDAKTOR]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 12).



Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii
<i>Populacja:</i>	pacjenci z dystrofią siatkówki związaną z mutacją genu <i>RPE65</i>
<i>Rodzaj interwencji:</i>	woretygen neparwówek
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

Wyniki z włączonych publikacji (Tab. 70) opisano w rozdziale 2.15.2. Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 71.

**Tab. 67. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla woretygen neparwówek w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 01.02.2021.**

1	„Economics, Pharmaceutical”[Mesh]	2 969
2	„Quality of Life”[Mesh]	203 616
3	„Value of Life”[Mesh]	5 730
4	„Quality-Adjusted Life Years”[Mesh]	12 850
5	„Models, Economic”[Mesh]	15 408
6	„Markov Chains”[Mesh]	14 751
7	„Monte Carlo Method”[Mesh]	29 037
8	„Decision Trees”[Mesh]	11 397
9	economic*[Text Word]	701 164
10	cost*[Text Word]	742 067
11	costing*[Text Word]	5 307
12	costly[Text Word]	37 472
13	costed[Text Word]	394
14	price*[Text Word]	39 276
15	pricing*[Text Word]	5 813
16	pharmacoeconomic*[Text Word]	4 487
17	„quality of life”[Text Word]	348 689
18	qol*[Text Word]	40 950
19	hrqol*[Text Word]	18 411
20	„Quality adjusted life year”*[Text Word]	19 115
21	qaly*[Text Word]	11 284
22	cba[Text Word]	27 097
23	cea[Text Word]	23 723
24	cua[Text Word]	1 487
25	utilit*[Text Word]	218 660

26	markov*[Text Word]	30 156
27	„monte carlo”[Text Word]	59 271
28	„decision tree”[Text Word]	8 083
29	„decision model”[Text Word]	1 866
30	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29)	1 834 980
31	voretigene neparvovec[Text Word]	42
32	Luxturna®[Text Word]	44
33	voretigene[Text Word]	42
34	LUXTURNA®[Text Word]	44
35	voretigene neparvovec-rzyl[Text Word]	23
36	AAV2-hRPE65V2[Text Word]	12
37	(#31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36)	73
38	(#30 and #37)	18

Tab. 68. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla woretygeny neparwówek w bazie EM-BASE (embase.com) w dniu 01.02.2021.

1	('health economics'/exp OR 'health economics') AND [embase]/lim	672 514
2	('quality of life'/exp OR 'quality of life') AND [embase]/lim	536 017
3	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	242
4	('quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year') AND [embase]/lim	26 606
5	('decision tree'/exp OR 'decision tree') AND [embase]/lim	12 855
6	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	266 113
7	(cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti) AND [embase]/lim	678 668
8	(price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti) AND [embase]/lim	45 525
9	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	8 069
10	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	62 421
11	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	5 238
12	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	380 687
13	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	26 305
14	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	26 592
15	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	19 558
16	'cba':ab,ti AND [embase]/lim	11 540
17	cea:ab,ti AND [embase]/lim	31 267
18	cua:ab,ti AND [embase]/lim	1 226
19	utilit*:ab,ti AND [embase]/lim	257 274
20	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	24 131
21	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	34 911

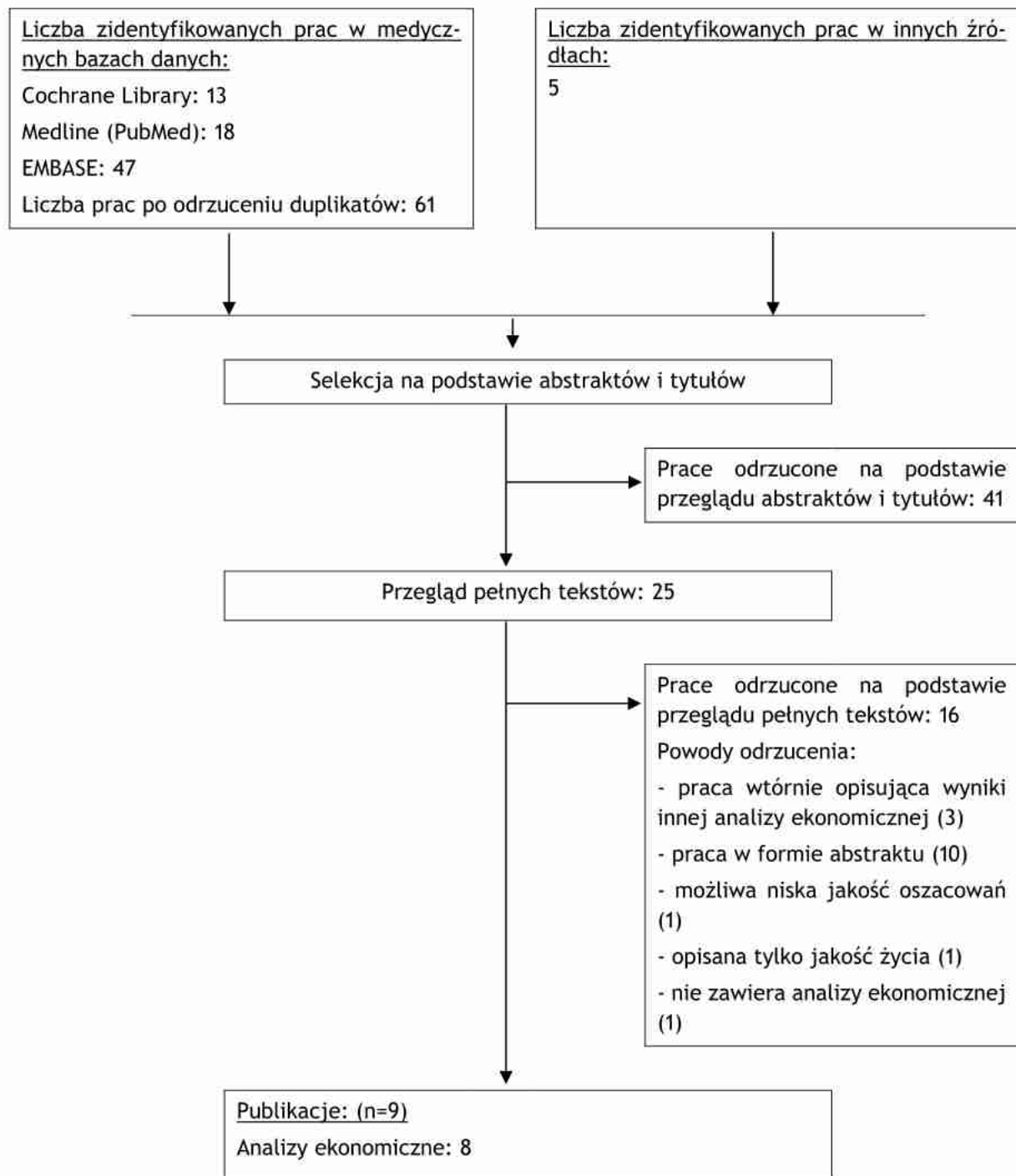
22	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [em-base]/lim	143 926
23	'cost-effectiveness':ab,ti AND [embase]/lim	76 155
24	'cost-utility':ab,ti AND [embase]/lim	6 722
25	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	2 120 278
26	voretigene AND neparvovec:ab,ti,kw	84
27	Luxturna®:ab,ti,kw	61
28	voretigene:ab,ti,kw	86
29	Luxturna®:ab,ti,kw	61
30	voretigene AND 'neparvovec rzyl':ab,ti,kw	31
31	'aav2 hrpe65v2':ab,ti,kw	14
32	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	126
33	#25 AND #32	47

Tab. 69. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla woretygeny neparwówek w bazie Cochrane w dniu 01.02.2021.

1	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	12 619
2	MeSH descriptor: [Quality of Life] explode all trees	24 393
3	(Quality of Life):ti,ab,kw	119 660
4	(Quality-Adjusted Life Years):ti,ab,kw	4 145
5	MeSH descriptor: [Markov Chains] explode all trees	267
6	MeSH descriptor: [Monte Carlo Method] explode all trees	188
7	MeSH descriptor: [Decision Trees] explode all trees	160
8	(economic*):ti,ab,kw	28 665
9	(cost*):ti,ab,kw	72 656
10	(costing*):ti,ab,kw	663
11	(costly):ti,ab,kw	3 587
12	(costed):ti,ab,kw	86
13	(pricing*):ti,ab,kw	215
14	(pharmacoeconomic*):ti,ab,kw	2 051
15	(qaly*):ti,ab,kw	3 758
16	(cua):ti,ab,kw	119
17	(cea):ti,ab,kw	1 585
18	(uti,ab,kwlit*):ti,ab,kw	0
19	(markov*):ti,ab,kw	1 394
20	(monte carlo):ti,ab,kw	871
21	(decision tree):ti,ab,kw	615
22	(decision model):ti,ab,kw	4 102
23	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22)	188 191
24	(voretigene neparvovec):ti,ab,kw	13

25	(Luxturna®):ti,ab,kw	0
26	(voretigene):ti,ab,kw	13
27	(LUXTURNA®):ti,ab,kw	0
28	(voretigene neparvovec-rzyl):ti,ab,kw	3
29	(AAV2hRPE65V2):ti,ab,kw	5
30	(#24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 )	13

Ryc. 12. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych woretygen neparowek (diagram PRISMA).



Tab. 70. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych do przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Referencja
Farmer 2020	Farmer C, Bullement A, Packman D, Long L, Robinson S, Nikram E, Hatswell AJ, Melendez-Torres GJ, Crathorne L. Voretigene Neparovec for Treating Inherited Retinal Dystrophies Caused by RPE65 Gene Mutations: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Highly Specialised Technology Appraisal. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2020 Dec;38(12):1309-1318.
HAS 2019	HAS <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/Luxturna%2014052019_avis_efficience.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/Luxturna®_14052019_avis_efficience.pdf</a> dostęp: 2020.09.10
Johnson 2019	Johnson S, Buessing M, O'Connell T, Pitluck S, Ciulla TA. Cost-effectiveness of Voretigene Neparovec-rzyl vs Standard Care for RPE65-Mediated Inherited Retinal Disease. <i>JAMA Ophthalmol</i> . 2019;137(10):1115-1123.
NICE 2019	NICE <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/hst11/documents/committee-papers-2">https://www.nice.org.uk/guidance/hst11/documents/committee-papers-2</a> dostęp: 2020.09.10
SMC 2019	SMC. <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5066/umar-voretigene-Luxturna%20final-november-2019-for-website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5066/umar-voretigene-Luxturna®-final-november-2019-for-website.pdf</a> dostęp: 2020.09.10
Uhrmann 2020	Uhrmann MF, Lorenz B, Gissel C. Cost effectiveness of voretigene neparovec for RPE65-mediated inherited retinal degeneration in Germany. <i>Trans Vis Sci Tech</i> . 2020;9(9):17
Viriato 2019	Viriato, D., Bennett, N., Sidhu, R. et al. An Economic Evaluation of Voretigene Neparovec for the Treatment of Biallelic RPE65-Mediated Inherited Retinal Dystrophies in the UK. <i>Adv Ther</i> 37, 1233-1247 (2020).
Zimmermann 2018	Zimmermann M., et al. Cost Utility of Voretigene Neparovec for Biallelic RPE65-Mediated Inherited Retinal Disease. <i>Value in Health</i> , Volume 22, Issue 2, February 2019, Pages 161-167
ZIN 2020	ZIN <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/02/17/pakketadvies-voretigene-neparovec-Luxturna%20">https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/02/17/pakketadvies-voretigene-neparovec-Luxturna®</a> dostęp: 2020.09.10

Tab. 71. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.

Referencja	Powód odrzucenia
Aluko, P.O. & Beggs, J. & Pownell, Anja. (2020). PBI33 HOW NOVEL IS ICER METHODS GUIDANCE ON HIGH-IMPACT, SINGLE, AND SHORT-TERM THERAPIES?. <i>Value in Health</i> . 23. S19. 10.1016/j.jval.2020.04.097.	Publikacja w formie abstraktu.
Arjunji, R. & Venkitaramani, D. & Wiesner, T. & Maru, Benit & Dabbous, O.. (2019). PRO18 ASSESSMENT OF COST-EFFECTIVENESS RESULTS FROM ICER ULTRA-RARE DISORDER REVIEWS. <i>Value in Health</i> . 22. S338. 10.1016/j.jval.2019.04.1651.	Publikacja w formie abstraktu.
Arjunji, R. & Venkitaramani, D.V. & Wiesner, T. & Maru, Benit & Dabbous, O.. (2019). PRO5 ASSESSMENT OF COST-EFFECTIVENESS RESULTS FROM ICER ADVANCED THERAPIES MEDICINAL PRODUCTS REVIEWS. <i>Value in Health Regional Issues</i> . 19. S75. 10.1016/j.vhri.2019.08.413.	Publikacja w formie abstraktu.
Cariou, C. & Baba, J. & Gherardi, A. & Roze, Stéphane & Viriato, D.. (2019). CC3 COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF VORETIGENE NEPAROVEC VERSUS BEST SUPPORTIVE CARE IN PATIENTS WITH RPE65-MEDIATED INHERITED	Publikacja w formie abstraktu.

Referencja	Powód odrzucenia
RETINAL DYSTROPHY: A FRENCH HEALTHCARE SYSTEM PERSPECTIVE. Value in Health. 22. S405. 10.1016/j.jval.2019.09.047.	
Carr, D. et al., THE FUTURE OF VALUE-BASED CONTRACTING FOR HIGH-COST INNOVATIVE THERAPIES: GLOBAL LESSONS FROM EUROPE AND THE US. Value in Health, Volume 21, S211	Publikacja w formie abstraktu.
Darrow JJ. Luxturna®: FDA documents reveal the value of a costly gene therapy. Drug Discov Today. 2019;24(4):949-954. Doi:10.1016/j.drudis.2019.01.019	Wyłącznie przedstawienie danych dotyczących kosztów leczenia, bezpieczeństwa terapii, kosztów za QALY dostępnych w dokumencie ICER.
Halioua-Haubold CL, Jolly JK, Smith JA, Pinedo-Villanueva R, Brindley DA, MacLaren RE. Potential lifetime quality of life benefits of choroideremia gene therapy: projections from a clinically informed decision model. Eye (Lond). 2019;33(8):1215-1223. Doi:10.1038/s41433-019-0492-1	Wyłącznie przedstawienie informacji o QALY, bez szacowania kosztów za QALY.
Hollier-Hann, G & Cork, David & Ralston, S & Curry, A. (2018). Health Technology Assessment of Gene Therapies for Inherited Genetic Disorders in the US and Europe. Value in Health. 21. S210. 10.1016/j.jval.2018.04.1421.	Publikacja w formie abstraktu.
Lloyd-Williams H, Hughes DA. A systematic review of economic evaluations of advanced therapy medicinal products [published online 78head of print, 2020 Mar 10]. Br J Clin Pharmacol. 2020;10.1111/bcp.14275. doi:10.1111/bcp.14275	Przegląd systematyczny dostępnych terapii, kosztów za QALY dostępnych w dokumencie ICER.
Morgan AM, Zheng S. Cost-Utility Analysis of Luxturna® versus the Standard of Care Treatment from a Narrow Danish Societal Perspective. <a href="https://projekter.aau.dk/projekter/en/studentthesis/cost-utility-analysis-of-Luxturna®-versus-the-standard-of-care-treatment-from-a-narrow-danish-societal-perspective(a1391a1a-84b7-4c4d-a619-62204ffcf6b8).html">https://projekter.aau.dk/projekter/en/studentthesis/cost-utility-analysis-of-Luxturna®-versus-the-standard-of-care-treatment-from-a-narrow-danish-societal-perspective(a1391a1a-84b7-4c4d-a619-62204ffcf6b8).html</a> dostęp: 2020.09.18	Publikacja to praca magisterska. Potencjalnie o niskiej jakości.
Ploug, Uffe. (2019). PRO29 COST-EFFECTIVENESS OF VORETIGENE NEPAROVOEC FOR VISION LOSS DUE TO BIALLELIC RPE65-MEDIATED INHERITED RETINAL DISEASE IN A DANISH SETTING. Value in Health. 22. S846. 10.1016/j.jval.2019.09.2359.	Publikacja w formie abstraktu.
Singuru, S. Basa, P. Tongbram, V., PRO25 HEALTHCARE RESOURCE UTILIZATION AND COSTS ASSOCIATED WITH RETINITIS PIGMENTOSA: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW. Value in Health. VOLUME 23, SUPPLEMENT 1, S333, MAY 01, 2020. 10.1016/J.JVAL.2020.04.1253	Publikacja w formie abstraktu.
Stino, M. et al., PBI5 IS ICER INCREASING INFLUENCE IN THE USA OVER TIME? Value in Health, Volume 22, S418. 10.1016/J.JVAL.2019.09.109	Publikacja w formie abstraktu.
Trenaman, Logan & Pearson, Steven & Hoch, Jeffrey. (2020). How Are Incremental Cost-Effectiveness, Contextual Considerations, and Other Benefits Viewed in Health Technology Assessment Recommendations in the United States?. Value in Health. 23. 10.1016/j.jval.2020.01.011.	Wyłącznie przedstawienie danych o woretygenie, pochodzących z dostępnych źródeł i ich porównanie, dane o kosztach za QALY dostępnych w dokumencie ICER.
Vu, B.K. & Forsythe, A. & Nguyen, K. & Tomaras, Dimitrios. (2020). PBI35 HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT (HTA) REVIEW OF CELL & GENE	Publikacja w formie abstraktu.

Referencja	Powód odrzucenia
THERAPIES: THE ROAD TO REIMBURSEMENT. Value in Health. 23. S20. 10.1016/j.jval.2020.04.099.	
Yannuzzi NA, Smiddy WE. Cost-effectiveness of Voretigene Neparvovec-rzyl Therapy. JAMA Ophthalmol. 2019;137(10):1123-1124. Doi:10.1001/jamaophthalmol.2019.2517	Publikacja w formie komentarza.

## 7.2 Przegląd systematyczny użyteczności

Przeszukano bazę MEDLINE (PubMed, do 01.02.2021) pod kątem użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana jednego badacza [REDACTED], a następnie sprawdzona przez drugiego badacza [REDACTED]. W procesie wyszukiwania użyteczności zastosowano opracowaną uprzednio, zaprojektowaną iteracyjnie strategię (Tab. 72). Strategia została zaprojektowana przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDACTED]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 13).

Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	Badania użyteczności stanów zdrowia
<i>Populacja:</i>	pacjenci z dystrofią siatkówki związaną z mutacją genu RPE65*
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

\* zaplanowano, że w przypadku braku wartości użyteczności dla populacji docelowej kryterium populacji zostanie rozszerzone na inne choroby wzroku prowadzące do zaburzeń widzenia.

Wyniki z włączonych publikacji (Tab. 73) opisano w rozdziale 2.8. Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 74.

Tab. 72. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 01.02.2021.

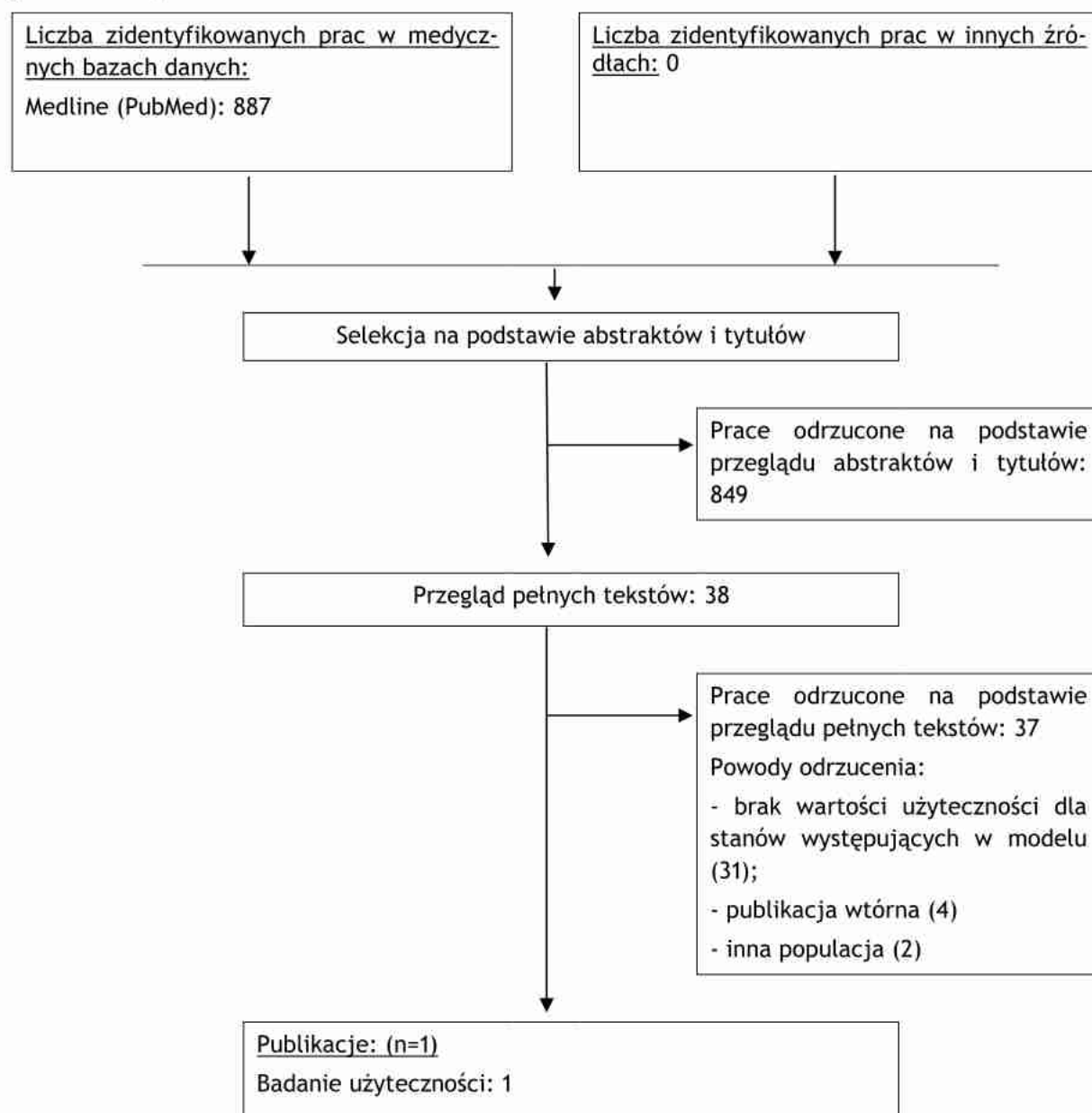
1	pigmentary retinopathy[Text Word]	553
2	retinitis pigmentosa[Text Word]	11 058
3	LCA[Text Word]	7 024
4	leber's disease[Text Word]	124
5	leber disease[Text Word]	10
6	leber's congenital amaurosis[Text Word]	307



7	leber congenital amaurosis[Text Word]	1 055
8	RPE 65[Text Word]	20
9	RPE65[Text Word]	880
10	IRD[Text Word]	903
11	IRDs[Text Word]	469
12	retinal diseases[Text Word]	23 731
13	retinal disease[Text Word]	2 555
14	retinal disorders[Text Word]	918
15	retinal disorder[Text Word]	265
16	retinal degenerations[Text Word]	944
17	retinal degeneration[Text Word]	13 755
18	retinal dystrophies[Text Word]	1 306
19	retinal dystrophy[Text Word]	1 658
20	retinal disease[MeSH Terms]	133 435
21	retinal disorder[MeSH Terms]	133 435
22	retinal degeneration[MeSH Terms]	43 456
23	retinal dystrophy[MeSH Terms]	9 250
24	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	149 140
25	short form 36[Text Word]	10 485
26	SF36[Text Word]	21 628
27	EQ 5D[Text Word]	8 760
28	EQ5D[Text Word]	7 377
29	EuroQoL[Text Word]	6 154
30	EQ-5D-3L[Text Word]	1 030
31	EQ-5D-5L[Text Word]	1 213
32	health utilities index[Text Word]	732
33	HUI[Text Word]	1 328
34	HUI-3[Text Word]	96
35	QALY[Text Word]	9 330
36	Time trade-off[Text Word]	1 208
37	tto[Text Word]	1 126
38	standard gamble[Text Word]	862
39	cost-utility[Text Word]	4 885
40	cost-effectiveness[Text Word]	61 818
41	utility values[Text Word]	1 368
42	#25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41	102 413
43	#24 and #42	504
44	visual impairment[Text Word]	11 308
45	visual loss[Text Word]	10 783
46	blindness[Text Word]	42 806
47	vision loss[Text Word]	8 954

48	decreased vision[Text Word]	1 845
49	#44 or #45 or #46 or #47 or #48	67 417
50	#49 and #42	547
51	#50 or #43	887

Ryc. 13. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania użyteczności dla stanów zdrowia modelu (diagram PRISMA).



Tab. 73. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie użyteczności.

Kod badania	Referencja
Lloyd 2019	Lloyd A, Pigłowska N, Ciulla T, Pitluck S, Johnson S, Buessing M, O'Connell T. Estimation of impact of RPE65-mediated inherited retinal disease on quality of life and the potential benefits of gene therapy. <i>Br J Ophthalmol.</i> 2019 Nov;103(11):1610-1614.

Tab. 74. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia.

Referencja	Powód odrzucenia
Bittner AK, Ibrahim MA, Haythornthwaite JA, Diener-West M, Dagnelie G. Vision test variability in retinitis pigmentosa and psychosocial factors. <i>Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom.</i> 2011;88(12):1496-1506. Doi:10.1097/OPX.0b013e3182348d0b	Brak wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu
Boulton M, Haines L, Smyth D, Fielder A. Health-related quality of life of children with vision impairment or blindness. <i>Dev Med Child Neurol.</i> 2006;48(8):656-661. Doi:10.1017/S0012162206001381	Brak wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu
Brown GC, Brown MM, Sharma S, Brown HC. Patient perceptions of quality-of-life associated with bilateral visual loss. <i>Int Ophthalmol.</i> 1998;22(5):307-312. Doi:10.1023/a:1006311910304	Brak wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu
Brown GC, Brown MM, Sharma S, Busbee B, Landy J. A cost-utility analysis of interventions for severe proliferative vitreoretinopathy. <i>Am J Ophthalmol.</i> 2002;133(3):365-372. Doi:10.1016/s0002-9394(01)01423-4	Brak wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu
Brown GC, Sharma S, Brown MM, Kistler J. Utility values and age-related macular degeneration. <i>Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).</i> 2000;118(1):47-51. Doi:10.1001/archoph.118.1.47	Inna populacja pacjentów. Uwzględniono tylko pacjentów ze zwyrodnieniem plamki żółtej związanym z wiekiem
Brown GC. Vision and quality-of-life. <i>Trans Am Ophthalmol Soc.</i> 1999;97:473-511.	Inna populacja chorych. Podane użyteczności pozwalają na sparametryzowanie modelu. Wykorzystane będą w analizie wrażliwości
Brown MM, Brown GC, Sharma S, Kistler J, Brown H. Utility values associated with blindness in an adult population. <i>Br J Ophthalmol.</i> 2001;85(3):327-331. Doi:10.1136/bjo.85.3.327	Brak wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu
Brown MM, Brown GC, Sharma S, Landy J, Bakal J. Quality of life with visual acuity loss from diabetic retinopathy and age-related macular degeneration. <i>Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).</i> 2002;120(4):481-484. Doi:10.1001/archoph.120.4.481	Brak wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu
Brown MM, Brown GC, Sharma S, Smith AF, Landy J. A utility analysis correlation with visual acuity: methodologies and vision in the better and poorer eyes. <i>Int Ophthalmol.</i> 2001;24(3):123-127. Doi:10.1023/a:1021171000838	Brak wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu
Carroll AE, Downs SM. Improving decision analyses: parent preferences (utility values) for pediatric health outcomes. <i>J Pediatr.</i> 2009;155(1):21-25, 25.e1-5. Doi:10.1016/j.jpeds.2009.01.040	Brak wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu
Chia E-M, Wang JJ, Rochtchina E, Smith W, Cumming RR, Mitchell P. Impact of bilateral visual impairment on health-related quality of life: the Blue Mountains Eye Study. <i>Invest Ophthalmol Vis Sci.</i> 2004;45(1):71-76. Doi:10.1167/iovs.03-0661	Brak wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu
Crewe JM, Morlet N, Morgan WH, et al. Quality of life of the most severely vision-impaired. <i>Clin Experiment Ophthalmol.</i> 2011;39(4):336-343. Doi:10.1111/j.1442-9071.2010.02466.x	Brak wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu

Referencja	Powód odrzucenia
Dunbar JA, Hsu V, Christensen M, Black B, Williams P, Beauchamp G. Cost-utility analysis of screening and laser treatment of retinopathy of prematurity. <i>J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus</i> . 2009;13(2):186-190. Doi:10.1016/j.jaapos.2008.10.014	Brak wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu
Farmer C, Bullement A, Packman D, et al. Voretigene Neparvovec for Treating Inherited Retinal Dystrophies Caused by RPE65 Gene Mutations: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Highly Specialised Technology Appraisal. <i>Pharmacoeconomics</i> . September 2020. Doi:10.1007/s40273-020-00953-z	Publikacja wtórna. Analiza ekonomiczna wykorzystująca włączony w ramach niniejszego przeglądu zestaw użyteczności z badania Lloyd 2019.
Finger RP, Fenwick E, Hirneiss CW, et al. Visual impairment as a function of visual acuity in both eyes and its impact on patient reported preferences. <i>PLoS One</i> . 2013;8(12):e81042. Doi:10.1371/journal.pone.0081042	Brak wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu
Guan X, Fu M, Lin F, Zhu D, Vuillermin D, Shi L. Burden of visual impairment associated with eye diseases: exploratory survey of 298 Chinese patients. <i>BMJ Open</i> . 2019;9(9):e030561. Doi:10.1136/bmjopen-2019-030561	Brak wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu
Halioua-Haubold C-L, Jolly JK, Smith JA, Pinedo-Villanueva R, Brindley DA, MacLaren RE. Potential lifetime quality of life benefits of choroideremia gene therapy: projections from a clinically informed decision model. <i>Eye (Lond)</i> . 2019;33(8):1215-1223. Doi:10.1038/s41433-019-0492-1	Brak wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu
Johnson S, Buessing M, O'Connell T, Pitluck S, Ciulla TA. Cost-effectiveness of Voretigene Neparvovec-rzyl vs Standard Care for RPE65-Mediated Inherited Retinal Disease. <i>JAMA Ophthalmol</i> . 2019;137(10):1115-1123. Doi:10.1001/jamaophthalmol.2019.2512	Publikacja wtórna. Analiza ekonomiczna wykorzystująca włączony w ramach niniejszego przeglądu zestaw użyteczności z badania Lloyd 2019.
König H-H, Barry J-C. Cost effectiveness of treatment for amblyopia: an analysis based on a probabilistic Markov model. <i>Br J Ophthalmol</i> . 2004;88(5):606-612. Doi:10.1136/bjo.2003.028712	Brak wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu
Kymes SM, Lee BS. Preference-based quality of life measures in people with visual impairment. <i>Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom</i> . 2007;84(8):809-816. Doi:10.1097/OPX.0b013e3181337638	Badanie wtórne
Langelaan M, de Boer MR, van Nispen RMA, Wouters B, Moll AC, van Rens GHMB. Impact of visual impairment on quality of life: a comparison with quality of life in the general population and with other 84odelin conditions. <i>Ophthalmic Epidemiol</i> . 2007;14(3):119-126. Doi:10.1080/09286580601139212	Brak wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu
Lee BS, Kymes SM, Nease RFJ, Sumner W, Siegfried CJ, Gordon MO. The impact of anchor point on utilities for 5 common ophthalmic diseases. <i>Ophthalmology</i> . 2008;115(5):898-903.e4. doi:10.1016/j.ophtha.2007.06.008	Brak wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu
Lee PP, Cunningham WE, Nakazono TT, Hays RD. Associations of eye diseases and symptoms with self-reported physical and mental health. <i>Am J Ophthalmol</i> . 2009;148(5):804-808.e1. doi:10.1016/j.ajo.2009.06.021	Brak wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu

Referencja	Powód odrzucenia
Levinson JD, Joseph E, Ward LA, et al. Physical Activity and Quality of Life in Retinitis Pigmentosa. <i>J Ophthalmol.</i> 2017;2017:6950642. Doi:10.1155/2017/6950642	Brak wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu
Lin J-C, Yu J-H. Assessment of quality of life among Taiwanese patients with visual impairment. <i>J Formos Med Assoc.</i> 2012;111(10):572-579. Doi:10.1016/j.jfma.2011.09.021	Brak wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu
Malkin AG, Goldstein JE, Massof RW. Multivariable Regression Model of the EuroQol 5-Dimension Questionnaire in Patients Seeking Outpatient Low Vision Rehabilitation. <i>Ophthalmic Epidemiol.</i> 2017;24(3):174-180. Doi:10.1080/09286586.2016.1257027	Brak wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu
Marques AP, Macedo AF, Lima Ramos P, et al. Productivity Losses and Their Explanatory Factors Amongst People with Impaired Vision. <i>Ophthalmic Epidemiol.</i> 2019;26(6):378-392. Doi:10.1080/09286586.2019.1632904	Brak wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu
Masaki I. Reduced health-related quality of life among Japanese college students with visual impairment. <i>Biopsychosoc Med.</i> 2015;9:18. Doi:10.1186/s13030-015-0045-1	Brak wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu
Nakano T, Kawashima M, Hiratsuka Y, et al. Assessment of quality of life in patients with visual impairments using a new visual function questionnaire: the VFQ-J11. <i>Clin Ophthalmol.</i> 2016;10:1939-1944. Doi:10.2147/OPHTH.S115159	Brak wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu
Park Y, Shin JA, Yang SW, Yim HW, Kim HS, Park Y-H. The Relationship between Visual Impairment and Health-Related Quality of Life in Korean Adults: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2008-2012). <i>PLoS One.</i> 2015;10(7):e0132779. Doi:10.1371/journal.pone.0132779	Brak wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu
Schwander B. Early health economic evaluation of the future potential of next generation artificial vision systems for treating blindness in Germany. <i>Health Econ Rev.</i> 2014;4(1):27. Doi:10.1186/s13561-014-0027-1	Brak wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu
Sharma S, Brown GC, Brown MM, et al. Converting visual acuity to utilities. <i>Can J Ophthalmol.</i> 2000;35(5):267-272. Doi:10.1016/s0008-4182(00)80077-0	Brak wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu
Tosh J, Brazier J, Evans P, Longworth L. A review of generic preference-based measures of health-related quality of life in visual disorders. <i>Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.</i> 2012;15(1):118-127. Doi:10.1016/j.jval.2011.08.002	Brak wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu
Uhrmann MF, Lorenz B, Gissel C. Cost Effectiveness of Voretigene Neparovec for RPE65-Mediated Inherited Retinal Degeneration in Germany. <i>Transl Vis Sci Technol.</i> 2020;9(9):17.	Brak wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu
Vaidya A, Borgonovi E, Taylor RS, et al. The cost-effectiveness of the Argus II retinal prosthesis in Retinitis Pigmentosa patients. <i>BMC Ophthalmol.</i> 2014;14:49.	Brak wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu
Viriato D, Bennett N, Sidhu R, et al. An Economic Evaluation of Voretigene Neparovec for the Treatment of Biallelic RPE65-Mediated Inherited Retinal Dystrophies in the UK. <i>Adv Ther.</i> 2020;37(3):1233-1247.	Publikacja wtórna. Analiza ekonomiczna wykorzystująca włączony w ramach niniejszego przeglądu zestaw

Referencja	Powód odrzucenia
	użyteczności z badania Lloyd 2019.
Zimmermann M, Lubinga SJ, Banken R, et al. Cost Utility of Voretigene Neparvovec for Biallelic RPE65-Mediated Inherited Retinal Disease. Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res. 2019;22(2):161-167.	Brak wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu

## 7.3 Dane uzupełniające dotyczące modelownia

Ryc. 14. Wynik wygenerowany w programie wxMaxima.

```

(%)1 Q: matrix([a,b,c,d,e], [0,f,g,h,i], [0,0,j,k,l], [0,0,0,-m,m], [0,0,0,-0,0]);
      a b c d e
      0 f g h i
      0 0 j k l
      0 0 0 -m m
      0 0 0 0 0
(%)2 [evalues, evectors]: eigenvectors(Q);
(%)3 
$$\left[ \left[ \left[ -m, j, f, a, 0 \right], \left[ 1, 1, 1, 1, 1 \right] \right], \left[ \left[ \frac{hm^2 + (-gk + hj + ah)m - agk + ahj}{dm^2 + (-ck + dj - bh + df)m + (bg - cf)k + (df - bh)j}, \frac{km^2 + (f + a)km - afk}{m^3 + (j + a)m^2 + (f + a)j + af}, \frac{dm^2 + (-ck + dj - bh + df)m + (bg - cf)k + (df - bh)j}{dm^2 + (-ck + dj - bh + df)m + (bg - cf)k + (df - bh)j}, \frac{0}{dm^2 + (-ck + dj - bh + df)m + (bg - cf)k + (df - bh)j}, \frac{0}{dm^2 + (-ck + dj - bh + df)m + (bg - cf)k + (df - bh)j} \right], \left[ \frac{g(-ag - j^2 + (-f - a)j) - af}{cj + bg - cf}, \frac{f(-a - j) - af}{cj + bg - cf}, \frac{f - a}{b}, 0, 0 \right], \left[ \left[ 1, 0, 0, 0, 0 \right], \left[ 1, -\frac{ag + agk + (-a) - ah}{(bg - cf)l + (bg - cf)k + (-bi - bh + (e + d)f)j}, \frac{af + afk}{(bg - cf)l + (bg - cf)k + (-bi - bh + (e + d)f)j}, \frac{af}{(bg - cf)l + (bg - cf)k + (-bi - bh + (e + d)f)j}, \frac{af}{(bg - cf)l + (bg - cf)k + (-bi - bh + (e + d)f)j} \right], \left[ \left[ (bg - cf)l + (bg - cf)k + (-bi - bh + (e + d)f)j \right], \left[ (bg - cf)l + (bg - cf)k + (-bi - bh + (e + d)f)j \right], \left[ (bg - cf)l + (bg - cf)k + (-bi - bh + (e + d)f)j \right], \left[ (bg - cf)l + (bg - cf)k + (-bi - bh + (e + d)f)j \right], \left[ (bg - cf)l + (bg - cf)k + (-bi - bh + (e + d)f)j \right] \right] \right]$$

(%)4 evalues[1], [evalues[1][4], evalues[1][3], evalues[1][2], evalues[1][1], evalues[1][5]]
(%)5 [a, f, j, -m, 0]
(%)6 evectors: [eectors[4], eectors[3] b, eectors[2] (c+j+bg-cf), eectors[1] (dm^2+(-ck+dj-bh+df)m+(bg-cf)k+(df-bh)j), eectors[5] ((b-g-cf)l+(b-g-cf)k+(-bi-bh+(e+d)f)j)]
(%)7 [eectors] 
$$\left[ \left[ \left[ 1, 0, 0, 0, 0 \right], \left[ b, f - a, 0, 0, 0 \right], \left[ \left[ \frac{cj + bg - cf}{m + (bg - cf)k + (df - bh)j}, \frac{g(-ag - j^2 + (-f - a)j) - af}{m + (bg - cf)k + (df - bh)j}, \frac{hm^2 + (-gk + hj + ah)m - agk + ahj}{m + (bg - cf)k + (df - bh)j}, \frac{km^2 + (f + a)km - afk}{m + (bg - cf)k + (df - bh)j}, \frac{-m^3 - (j + a)m^2 - (f + a)j + af}{m + (bg - cf)k + (df - bh)j} \right], \left[ \left[ \frac{dm^2 + (-ck + dj - bh + df)m + (bg - cf)k + (df - bh)j}{m + (bg - cf)k + (df - bh)j}, \frac{0}{m + (bg - cf)k + (df - bh)j}, \frac{0}{m + (bg - cf)k + (df - bh)j}, \frac{0}{m + (bg - cf)k + (df - bh)j}, \frac{0}{m + (bg - cf)k + (df - bh)j} \right], \left[ \left[ \frac{af + afk}{(bg - cf)l + (bg - cf)k + (-bi - bh + (e + d)f)j}, \frac{af}{(bg - cf)l + (bg - cf)k + (-bi - bh + (e + d)f)j}, \frac{af}{(bg - cf)l + (bg - cf)k + (-bi - bh + (e + d)f)j}, \frac{af}{(bg - cf)l + (bg - cf)k + (-bi - bh + (e + d)f)j}, \frac{af}{(bg - cf)l + (bg - cf)k + (-bi - bh + (e + d)f)j} \right], \left[ \left[ (bg - cf)l + (bg - cf)k + (-bi - bh + (e + d)f)j \right], \left[ (bg - cf)l + (bg - cf)k + (-bi - bh + (e + d)f)j \right], \left[ (bg - cf)l + (bg - cf)k + (-bi - bh + (e + d)f)j \right], \left[ (bg - cf)l + (bg - cf)k + (-bi - bh + (e + d)f)j \right], \left[ (bg - cf)l + (bg - cf)k + (-bi - bh + (e + d)f)j \right] \right] \right]$$

(%)8 U: transpose(matrix(eectors[1][1]));
(%)9 
$$\begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

(%)10 for i: 2 thru 5 do U: addcol(U, eectors [i][1]);
(%)11 done
(%)12 expand(U);
(%)13 
$$\begin{bmatrix} 1 & 0 & cj + bg - cf & dm^2 - ck + dj - bh + df & m + (bg - cf)k + (df - bh)j & bgl - cll + bgk - cfl - bll - bhj + efl + dfl \\ 0 & f - a & g(-ag - j^2 + (-f - a)j) - af & hm^2 - gk + hj + ahm - agk + ahj & -agl - agk + alj + ahj \\ 0 & 0 & j^2 - f - a - j + af & km^2 + fkm + akm + afk & afl + afk \\ 0 & 0 & 0 & -m^3 - jn^2 - fm^2 - fm - ajm - afm - afj & -afj \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -afj \end{bmatrix}$$

(%)14 U: matrix([1,b,n,o,p], [0,q,r,s,t], [0,0,u,v,w], [0,0,0,x,y], [0,0,0,0,z]);
(%)15 
$$\begin{bmatrix} 1 & b & n & o & p \\ 0 & q & r & s & t \\ 0 & 0 & u & v & w \\ 0 & 0 & 0 & x & y \\ 0 & 0 & 0 & 0 & z \end{bmatrix}$$

(%)16 expand(invert(U));
(%)17 
$$\begin{bmatrix} \frac{1}{q} & \frac{-b}{qu} & \frac{r}{qu} & \frac{-n}{qu} & \frac{p}{qu} \\ 0 & \frac{1}{u} & \frac{-v}{ux} & \frac{w}{ux} & \frac{-y}{ux} \\ 0 & 0 & \frac{1}{x} & \frac{-y}{xz} & \frac{1}{xz} \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1}{z} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{z} \end{bmatrix}$$

(%)18 Unverse: matrix([1,aa,ab,ac,ad], [0,ae,af,ag,ah], [0,0,ai,aj,ak], [0,0,0,al,am], [0,0,0,0,an]);
(%)19 
$$\begin{bmatrix} 1 & aa & ab & ac & ad \\ 0 & ae & af & ag & ah \\ 0 & 0 & ai & aj & ak \\ 0 & 0 & 0 & al & am \\ 0 & 0 & 0 & 0 & an \end{bmatrix}$$

(%)20 expDt: matrix([expat,0,0,0,0], [0,0,expt,0,0], [0,0,0,expi,0], [0,0,0,0,expim], [0,0,0,0,1]);
(%)21 
$$\begin{bmatrix} \expat & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & expt & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & expi & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & expim & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

(%)22 U . expDt . Unverse;
(%)23 
$$\begin{bmatrix} \expat & ae b \expat + ae expat & ai expit n + af b \expit + ab expat & ai expimunt n + aj expit n + ag b \expit + ac expit & an p + am expimunt n + ak expit n + ah b \expit + ad expat \\ 0 & ae expit q & ai expit r + af expit q & ai expimunt s + aj expit r + ag expit q & an l + am expimunt s + ak expit r + ah expit q \\ 0 & 0 & ai expit u & ai expimunt v + aj expit u & an w + am expimunt v + ak expit u \\ 0 & 0 & 0 & ai expimunt x & an y + am expimunt x \\ 0 & 0 & 0 & 0 & an z \end{bmatrix}$$


```



## 7.4 Dane kosztowe uzupełniające

Wycena punktu w rehabilitacji osób z dysfunkcją narządu wzroku dla osób o znacznym stopniu niepełnosprawności.

Tab. 75. Wycena punktu dla świadczeń z zakresu rehabilitacji osób z dysfunkcją narządu wzroku (NFZ 2020b).

Oddział NFZ	Świadczeniodawca	Koszt punktu [zł]
Mazowiecki	NEUCA MED SPÓLKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	1,1
Podkarpacki	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ PRZYCHODNIA KOMPLEKSOWEJ REHABILITACJI „ATLAS”	1,11
Śląski	MAREK GRODZKI	0,9
Kujawsko-pomorski	AKADEMICKIE CENTRUM MEDYCZNE WSG	0,9
Małopolski	EURO-MED SPÓLKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	0,98
Łódzki	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ REHABILITACYJNO-LECZNICZY DLA SŁABO WIDZĄCYCH I NIEWIDOMYCH „SPOJRZENIE”	1,75
Średnia		1,12

Tab. 76. Koszt przyrządów dla słabowidzących i niewidomych na podstawie oferty sklepów internetowych (Oferta 2020a, Oferta 2020b)

Przyrząd	Koszt brutto [zł]
Lupa (Oferta 2020a)	
Mini lupa 5x - Rozsuwana mini lupka o średnicy soczewki 30 mm.	65
Lupa z podświetleniem 7x - Okrągła lupa o średnicy soczewki 35 mm.	216
Lupa z podświetleniem 10x - Okrągła lupa o średnicy soczewki 35 mm.	220
Lupa z podświetleniem 5x - Okrągła lupa o średnicy soczewki 58 mm.	235
Lupa z podświetleniem 6x - Okrągła lupa o średnicy soczewki 58 mm.	240
Lupa z podświetleniem 12.5x - Okrągła lupa o średnicy soczewki 35 mm.	245
Lupa z podświetleniem 3x - Okrągła lupa o średnicy soczewki 60 mm.	245
Lupa z podświetleniem 3.5x - Prostokątna lupa o wymiarach 75x50 mm.	248
Lupa z podświetleniem 4x - Lupa prostokątna o wymiarach 75x50 mm.	296
Lupa z podświetleniem 4x - Cienka, elegancka lupa wielkości karty kredytowej.	184
Lupa z podświetleniem 3x - Cienka, elegancka lupa wielkości karty kredytowej.	160
Podświetlana Lupa Scribolux - Stojąca lupa na mini statywie o powiększeniu 2.8x, umożliwiająca oglądanie obrazów i pisanie.	400
Podświetlana Lupa MakroLux - Stojąca lupa w formie bryły umożliwiająca czytanie o powiększeniu 2.2x.	420
Średnia	244
Okulary (Oferta 2020a)	
Okulary Max Detail - Okulary do czytania, powiększające szczegóły z niewielkiej odległości.	370

Przyrząd	Koszt brutto [zł]
Okulary Max Event - Okulary do oglądania oddalonych obrazów np. w kinie czy teatrze i do użytku na otwartej przestrzeni np. na stadionie; mają filtr chroniący przed światłem słonecznym.	370
Laski (Oferta 2020b)	
Laska Ambu tech Mobility - składana, aluminiowa, orientacyjna	124
Laska Ambutech Support - aluminiowa, podpórcza, składana	120
Średnia	122

## 7.5 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami

Tab. 77 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny leków przyjęte na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2021
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdziały: 0
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Aneks 7.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywalnych technologii opcjonalnych (...);	Rozdział 3.1
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 3.1
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
• oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 3.1
• zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Rozdział 2.10
• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	
• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).	Dołączono
§ 5.3 W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	Nie dotyczy
§ 5.4 Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy
§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	Nie dotyczy
• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	

Wymaganie	Rozdział / Tabela
<ul style="list-style-type: none"> <li>• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</li> </ul>	
<p>§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia;</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...);</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.</li> </ul>	
<p>§ 5.7 Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	Rozdział 2.14
<p>§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	Aneks 7.2
<p>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań;</li> </ul>	Rozdział 2.12, 2.13
<ul style="list-style-type: none"> <li>• uzasadnienie zakresów zmienności;</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.</li> </ul>	Rozdział 0
<p>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;</li> </ul>	Rozdział 2.2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.</li> </ul>	
<p>§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	Rozdział 2.3
<p>§ 5.12 Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p>	Opis metodyki przeglądu systematycznego w aneksie 7.1 i 7.2.
<p>§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;</li> </ul>	Piśmiennictwo
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.</li> </ul>	

## Spis rycin

Ryc. 1. Struktura modelu. ....	11
Ryc. 2. Zależność VA od wieku dla oka lewego w badaniu naturalnego przebiegu choroby na przykładzie oka lewego. ....	20
Ryc. 3. Zależność VF od wieku dla oka lewego w badaniu naturalnego przebiegu choroby na przykładzie oka lewego. ....	21
Ryc. 4. Reszty Cox-Snella dla testowanych modeli. ....	23
Ryc. 5. Wyniki symulacji dystrybucji kohorty rozpoczynającej w stanie HS1 dla analizowanych modeli (dane wnioskodawcy, NICE str. 401). ....	24
Ryc. 6. Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy NFZ.....	63
Ryc. 7. Krzywa akceptowalności dla perspektywy NFZ.....	64
Ryc. 8. Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy wspólnej. ....	64
Ryc. 9. Krzywa akceptowalności dla perspektywy wspólnej. ....	65
Ryc. 10. Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy społecznej. ....	65
Ryc. 11. Krzywa akceptowalności dla perspektywy społecznej.....	66
Ryc. 12. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych woretygenu neparwówek (diagram PRISMA). ....	76
Ryc. 13. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania użyteczności dla stanów zdrowia modelu (diagram PRISMA). ....	82
Ryc. 14. Wynik wygenerowany w programie wxMaxima. ....	87

## Spis tabel

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO. ....	8
Tab. 2. Charakterystyka modelowanej populacji: średni wiek, odsetek mężczyzn. ....	10
Tab. 3. Odsetek pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia w momencie rozpoczęcia leczenia. Jakość widzenia określana jako średnia dla obu oczu. ....	10
Tab. 4. Wytyczne <i>American Medical Association</i> dotyczące podziału upośledzenia widzenia na klasy (AMA 2007). ....	13
Tab. 5. Stany zdrowia wyróżnione w modelu wraz z informacją o wartościach granicznych dla VA i VF. ....	14
Tab. 6. Dane dotyczące stanów zdrowia na początku badania i po roku dla ramienia VN badania Russel 2017. ....	16
Tab. 7. Dane dotyczące stanów zdrowia na początku badania i po roku dla ramienia z brakiem aktywnej interwencji badania Russel 2017. ....	16
Tab. 8. Macierz prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia dla ramienia VN. Scenariusz podstawowy. ....	17
Tab. 9. Macierz prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia dla ramienia z brakiem aktywnej interwencji. Scenariusz podstawowy. ....	17
Tab. 10. Dane dotyczące poprawy, pogorszenia lub braku zmiany stanu zdrowia po roku od rozpoczęcia leczenia w ramieniu VN badania Russel 2017 (dane w modelu). ....	18
Tab. 11. Dane dotyczące poprawy, pogorszenia lub braku zmiany stanu zdrowia po roku od rozpoczęcia leczenia w ramieniu z brakiem aktywnej interwencji badania Russel 2017 (dane w modelu). ....	18
Tab. 12. Macierz prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia dla ramienia VN. Scenariusz analizy wrażliwości, korekta zależna od stanu zdrowia. ....	19
Tab. 13. Macierz prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia dla ramienia z brakiem interwencji. Scenariusz analizy wrażliwości, korekta zależna od stanu zdrowia. ....	19
Tab. 14. Macierz prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia dla ramienia VN. Scenariusz analizy wrażliwości, korekta niezależna od stanu zdrowia. ....	19
Tab. 15. Macierz prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia dla ramienia z brakiem interwencji. Scenariusz analizy wrażliwości, korekta niezależna od stanu zdrowia. ....	20
Tab. 16. Odsetek pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia w momencie rozpoczęcia monitorowania w badaniu naturalnego przebiegu choroby (dane wnioskodawcy, NICE, str. 611). ....	22
Tab. 17. Parametry do oceny dopasowania modelu do danych (dane wnioskodawcy, NICE 2019, str. 399). ....	22
Tab. 18. Parametry modelu w zależności od przyjętego rozkładu w scenariuszu podstawowym (NICE 2019, str. 399). ....	25
Tab. 19. Wartości hazardu względnego z badania Christ 2014. ....	26
Tab. 20. Wartość hazardu względnego śmiertelności w populacji docelowej względem populacji generalnej wprowadzona do modelu na podstawie danych z Christ 2014. ....	27

Tab. 21. Odsetek pacjentów doświadczających działania niepożądanego związanego z leczeniem lekiem Luxturna® na podstawie danych z badania Russel 2017. ....	27
Tab. 22. Cena leku Luxturna® na podstawie danych przekazanych przez wnioskodawcę. ..	28
Tab. 23. Wycena zabiegu z wykonaniem witrektomii (Zarządzenie NFZ 4/2021/DSOZ). ....	28
Tab. 24. Dane do oszacowania kosztu terapii immunomodulującej z badania Russel 2017. Dane niepublikowane zamieszczone w dokumentacji NICE (NICE 2019, str. 286). ....	29
Tab. 25. Koszt jednostki prednizonu na podstawie Obwieszczenia MZ i danych NFZ o refundacji. ....	29
Tab. 26. Koszt badań przewidzianych w ramach PL (Zarządzenie 182/2019/DSOZ). ....	30
Tab. 27. Koszt świadczeń ambulatoryjnych (Zarządzenie 25/2020/DSOZ). ....	30
Tab. 28. Koszt świadczeń w ramach PL (Zarządzenie 29/2021/DGL). ....	31
Tab. 29. Koszt usunięcia zaćmy na podstawie danych NFZ (Zarządzenie 4/2021/DSOZ, JGP 2019). ....	31
Tab. 30. Koszt leczenia działań niepożądanych . ....	32
Tab. 31. Koszt hospitalizacji z powodu urazu (Zarządzenie 4/2021/DSOZ). ....	33
Tab. 32. Dane dotyczące ryzyka hospitalizacji na podstawie badania Chuvarayan 2020. ....	33
Tab. 33. Roczny koszt hospitalizacji z powodu urazów. ....	33
Tab. 34. Liczba osobodni rehabilitacji na pacjenta (na podstawie MPZ 2018). ....	34
Tab. 35. Dane dotyczące odsetka korzystających z rehabilitacji i terapii zajęciowej na podstawie badania Chuvarayan 2020 . ....	34
Tab. 36. Roczny koszt rehabilitacji. ....	35
Tab. 37. Koszt osobodnia: rehabilitacja osób z dysfunkcją narządu wzroku dla osób o znacznym stopniu niepełnosprawność. ....	35
Tab. 38. Koszt jednostkowy wyrobów medycznych dla osób niedowidzących. ....	36
Tab. 39. Zużycie przyrządów dla słabowidzących w zależności od stanu zdrowia w modelu na podstawie badania Chuvarayan 2020. ....	36
Tab. 40. Roczny koszt wyrobów medycznych w zależności od stanu zdrowia. ....	37
Tab. 41. Koszt leczenia depresji na podstawie danych z raportu NFZ (NFZ Depresja 2020). ....	38
Tab. 42. Roczne koszty leczenia depresji. ....	38
Tab. 43. Odsetek niezatrudnionych ze względu na ....	39
Tab. 44. Roczny koszt związany z utratą produktywności w zależności od stanu zdrowia z modelu. ....	40
Tab. 45. Jednostka utraty produktywności. ....	40
Tab. 46. Dane dotyczące odsetka opieki nieformalnej. ....	40
Tab. 47. Oszacowanie kosztu opieki nieformalnej. ....	41
Tab. 48. Zestawy użyteczności z publikacji Lloyd 2019. ....	42
Tab. 49. Zestaw użyteczności do modelu na podstawie badania Brown 1999. ....	42
Tab. 50. Dopasowanie użyteczności z badania Brown 1999 do stanów zdrowia występujących w modelu. ....	43

Tab. 51. Zmniejszenie użyteczności wynikające z występowania działań niepożądanych. ....	43
Tab. 52. Zmniejszenie użyteczności opiekunów. ....	44
Tab. 53. Zestawienie parametrów i założeń w modelu dla scenariusza podstawowego. ....	44
Tab. 54. Scenariusze analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem. ....	47
Tab. 55. Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej. ....	50
Tab. 56. Zestawienie założeń odnalezionych analiz ekonomicznych woretygenu neparwówek. ....	52
Tab. 57. Zestawienie wyników QALY, różnic w kosztach oraz ICUR dla odnalezionych analiz ekonomicznych. ....	55
Tab. 58. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego z perspektywy NFZ. ....	57
Tab. 59. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego z perspektywy wspólnej. ....	57
Tab. 60. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego z perspektywy społecznej. ....	58
Tab. 61. Cena progowa dla scenariusza podstawowego. ....	58
Tab. 62. Wyniki analizy wrażliwości: zmiana wartości ICUR i ICER względem scenariusza podstawowego. Kolorem zielonym oznaczono scenariusze wskazujące na większą efektywność kosztową a pomarańczowym scenariusze wskazujące na mniejszą efektywność kosztową względem scenariusza podstawowego. ....	59
Tab. 63. Wyniki analizy wrażliwości: perspektywa NFZ. ....	60
Tab. 64. Wyniki analizy wrażliwości: perspektywa wspólna. ....	61
Tab. 65. Wyniki analizy wrażliwości: perspektywa społeczna. ....	62
Tab. 66. Wyniki analizy probabilistycznej. ....	63
Tab. 67. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla woretygenu neparwówek w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 01.02.2021. ....	72
Tab. 68. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla woretygenu neparwówek w bazie EMBASE (embase.com) w dniu 01.02.2021. ....	73
Tab. 69. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla woretygenu neparwówek w bazie Cochrane w dniu 01.02.2021. ....	74
Tab. 70. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych do przeglądu analiz ekonomicznych. ....	77
Tab. 71. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia. ....	77
Tab. 72. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 01.02.2021. ....	79
Tab. 73. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie użyteczności. ....	82
Tab. 74. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia. ....	83
Tab. 75. Wycena punktu dla świadczeń z zakresu rehabilitacji osób z dysfunkcją narządu wzroku (NFZ 2020b). ....	88
Tab. 76. Koszt przyrządów dla słabowidzących i niewidomych na podstawie oferty sklepów internetowych (Oferta 2020a, Oferta 2020b) ....	88



Tab. 77 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej  
(według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.). ..... 90

## Bibliografia

- AK 2020** ██████████ Woretygen neparwówek (Luxturna®) w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu RPE65. Analiza kliniczna. Warszawa 2020.
- Akaike 1974** Akaike, H., A New Look at the Statistical Model Identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 1974. AC-19(6): p. 716-723.
- AMA 2007** American Medical Association, *AMA Guides to the Evaluation of Permanent Impairment*. 2007.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0*, 2016.
- APD 2020** ██████████ Woretygen neparwówek (Luxturna®) w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu RPE65. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2020.
- Azoulay 2015** Azoulay L, Chaumet-Riffaud P, Jaron S, et al. Threshold levels of visual field and acuity loss related to significant decreases in the quality of life and emotional states of patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmic Res* 2015; 54: 78-84.
- Brown 1999** Brown GC. Vision and quality-of-life. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 1999. 97: p. 473-511.
- Chakravarthy 2017** Chakravarthy U, Biundo E, Saka RO, et al. The Economic Impact of Blindness in Europe. *Ophthalmic Epidemiol* 2017; 24: 239-247.
- Chaumet-Riffaud 2017** Chaumet-Riffaud AE, Chaumet-Riffaud P, Cariou A, et al. Impact of Retinitis Pigmentosa on Quality of Life, Mental Health, and Employment Among Young Adults. *Am J Ophthalmol* 2017; 177: 169-174.
- Choi 2018** Choi HG, Lee MJ, Lee SM. Visual impairment and risk of depression: A longitudinal follow-up study using a national sample cohort. *Sci Rep*. 2018 Feb 1;8(1):2083. Doi: 10.1038/s41598-018-20374-5. PMID: 29391510; PMCID: PMC5794974.
- Christ 2014** Christ SL, Zheng DD, Swenor BK, Lam BL, West SK, Tannenbaum SL, Muñoz BE, Lee DJ. Longitudinal relationships among visual acuity, daily functional status, and mortality: the Salisbury Eye Evaluation Study. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Dec;132(12):1400-6.
- Chung 2017** Chung DC, Russell SR, Bennett J, Maguire AM, Wellman JA, Yu ZF, Tillman A, High KA. Correlation of multi-luminance mobility testing with visual function tests in a phase 3 trial of voretigene neparvovec for biallelic RPE65-mediated inherited retinal disease. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2017;58(8):3292.
- Chung 2019** Chung DC, Lee K, Reape KZ, High KA, Lacey S, Viriato D. Long-term Effect of Voretigene Neparvovec on the Full-Field Light Sensitivity Threshold Test of Patients with RPE65 Mutation-Associated Inherited Retinal Dystrophy - Post Hoc Analysis of Phase I trial data. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2019;60(9):3398. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2746943&resultClick=1> dostępi: 2020.12.09.
- Chuvarayan 2020** Chuvarayan Y, Finger RP, Köberlein-Neu J. Economic burden of blindness and visual impairment in Germany from a societal perspective: a cost-of-illness study. *Eur J Health Econ* 2020; 21: 115-127.
- Crewe 2015** Crewe, J.M., et al., *Health Service Use and Mortality of the Elderly Blind*. *Ophthalmology*, 2015. 122(11): p. 2344-2350.
- Crowther 2017** Crowther MJ, Lambert PC. Parametric multistate survival models: Flexible modelling allowing transition-specific distributions with application to estimating clinically useful measures of effect differences. *Stat Med*. 2017 Dec 20;36(29):4719-4742.

- Eurostat 2019** [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Employment\\_-\\_annual\\_statistics/pl](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Employment_-_annual_statistics/pl) dostęp: 2020.12.17.
- EY 2013** Ernst & Young. Metodyka pomiaru kosztów pośrednich w polskim systemie ochrony zdrowia. Warszawa, 2013
- Farmer 2020** Farmer C, Bullement A, Packman D, Long L, Robinson S, Nikram E, Hatswell AJ, Melendez-Torres GJ, Crathorne L. Voretigene Neparvovec for Treating Inherited Retinal Dystrophies Caused by RPE65 Gene Mutations: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Highly Specialised Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2020 Dec;38(12):1309-1318.
- Garcia 2017** Garcia GA, Khoshnevis M, Gale J, Frousiakis SE, Hwang TJ, Poincenot L, Karanjia R, Baron D, Sadun AA. Profound vision loss impairs psychological well-being in young and middle-aged individuals. *Clin Ophthalmol*. 2017 Feb 22;11:417-427.
- GUS 2019** <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/sytuacja-demograficzna-polski-do-2018-roku-tworzenie-i-rozpad-rodzin,33,2.html#archive> dostęp: 2020.12.20.
- GUS 2020a** <https://stat.gov.pl/wskazniki-makroekonomiczne/> dostęp: 2020.12.16
- GUS 2020b** <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/> dostęp: 2020.12.16
- Hahm 2008** Hahm BJ, Shin YW, Shim EJ, et al. Depression and the vision-related quality of life in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 2008; 92:650-654.
- HAS 2019** HAS [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/Luxturna\\_14052019\\_avis\\_efficience.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/Luxturna_14052019_avis_efficience.pdf) dostęp: 2020.09.10.
- Javitt 2007** Javitt JC, Zhou Z, Willke RJ. Association between vision loss and higher medical care costs in Medicare beneficiaries costs are greater for those with progressive vision loss. *Ophthalmology* 2007; 114: 238-245.
- JGP 2019** <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> dostęp: 2020.12.16.
- Johnson 2019** Johnson S, Buessing M, O'Connell T, Pitluck S, Ciulla TA. Cost-effectiveness of Voretigene Neparvovec-rzyl vs Standard Care for RPE65-Mediated Inherited Retinal Disease. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137(10):1115-1123.
- Jones 2017** Jones, E., D. Epstein, and L. García-Mochón, A Procedure for Deriving Formulas to Convert Transition Rates to Probabilities for Multistate Markov Models. *Medical Decision Making: An International Journal of the Society for Medical Decision Making*, 2017. 37(7): p. 779-789.
- Lloyd 2019** Lloyd A, Piglowska N, Ciulla T, Pitluck S, Johnson S, Buessing M, O'Connell T. Estimation of impact of RPE65-mediated inherited retinal disease on quality of life and the potential benefits of gene therapy. *Br J Ophthalmol*. 2019 Nov;103(11):1610-1614.
- Macguire 2019** Maguire AM, Russell S, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, Wittes J, Pappas J, Elci O, Marshall KA, McCague S, Reichert H, Davis M, Simonelli F, Leroy BP, Wright JF, High KA, Bennett J. Efficacy, Safety, and Durability of Voretigene Neparvovec-rzyl in RPE65 Mutation-Associated Inherited Retinal Dystrophy: Results of Phase 1 and 3 Trials. *Ophthalmology*. 2019 Sep;126(9):1273-1285.
- Marques 2018** Marques AP, Macedo AF, Hernandez-Moreno L, et al. The use of informal care by people with vision impairment. *PLoS One* 2018; 13: e0198631.
- Meads 2003** Meads, C, Hyde C. What is the cost of blindness? *The British Journal of Ophthalmology*, 2003. 87(10): p. 1201-1204.
- MPZ 2018** Mapy Potrzeb Zdrowotnych. Mapy dla 30 grup chorób. <http://mpz.mz.gov.pl/mapy-dla-30-grup-chorob/> dostęp: 2020.07.02
- MZ 2021a** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego

- przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 2021b** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2021 r.
- NFZ 2020a** <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/course/view.php?id=131> dostęp: 2020.12.15
- NFZ 2020b** Informator o zawartych umowach <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> dostęp: 2020.08.01
- NFZ 2020c** Uchwała Nr 11/2020/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. <https://www.nfz.gov.pl/zaradzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-112020iv,6543.html> dostęp: 2020.12.07.
- NFZ Depresja 2020** [https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/266/mod\\_resource/content/1/nfz\\_o\\_zdrowiu\\_depresja.pdf](https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/266/mod_resource/content/1/nfz_o_zdrowiu_depresja.pdf) dostęp: 2020.12.14.
- NICE 2013** National Institute for Health and Care Excellence. Aflibercept solution for injection for treating wet age-related macular degeneration | Guidance and guidelines | NICE. 2013.
- NICE 2018** National Institute for Health and Care Excellence, NICE guideline [NG82]: Age-related macular degeneration (Appendix J). 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng82/evidence/appendix-j-health-economics-pdf-170036251093> dostęp: 2020.12.20.
- NICE 2019** NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/hst11/documents/committee-papers-2> dostęp: 2020.09.10
- NICE DSU 2017** NICE Decision Support Unit, Partitioned survival analysis TSD - NICE Decision Support Unit. <http://nicedsu.org.uk/technical-support-documents/partitioned-survival-analysis-tsd/> dostęp: 2020.04.15.
- Oferta 2020a** <http://www.ece.com.pl/cenniki/cennik-dla-slabowidzacych.php> dostęp: 2020.12.16
- Oferta 2020b** <http://sklep.altix.pl/pl/laski-aluminiowe> dostęp: 2020.12.16
- Pastores 2017** Pastores, G.B., J; Hughes, J; Rogers, Y; Stenson, C; Clark, A; Lloyd, A; Alvarez, I; Jain, M; Kha, A; Monavari, A Estimation of resource use and quality of life in phenylketonuria (PKU) patients in Ireland in 13th International Congress of Inborn Errors of Metabolism 2017. 2017. <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2326409817722292> dostęp: 2020.12.18.
- Pershing 2014** Pershing S, Enns EA, Matesic B, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD. Cost-effectiveness of treatment of diabetic macular edema. *Ann Intern Med.* 2014 Jan 7;160(1):18-29.
- PTO 2017** Polskie Towarzystwo Okulistyczne 2017. Wytyczne - rehabilitacja osób z dysfunkcją narządu wzroku. <https://online.pto.com.pl/wytyczne> dostęp: 2020.07.23.
- RPE65 NHx** Chung DC, Bertelsen M, Lorenz B, Pennesi ME, Leroy BP, Hamel CP, Pierce E, Sallum J, Larsen M, Stieger K, Preising M, Weleber R, Yang P, Place E, Liu E, Schaefer G, DiStefano-Pappas J, Elci OU, McCague S, Wellman JA, High KA, Reape KZ. The Natural History of Inherited Retinal Dystrophy Due to Biallelic Mutations in the RPE65 Gene. *Am J Ophthalmol.* 2019 Mar;199:58-70.
- Sainohira 2018** Sainohira M, Yamashita T, Terasaki H, et al. Quantitative analyses of factors related to anxiety and depression in patients with retinitis pigmentosa. *PLoS One* 2018; 13:e0195983.
- SMC 2019** SMC. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5066/umar-voretigene-Luxturna®-final-november-2019-for-website.pdf> dostęp: 2020.09.10
- Tosh 2012** Tosh J, Brazier J, Evans P, Longworth L. A review of generic preference-based measures of health-related quality of life in visual disorders. *Value Health.* 2012 Jan;15(1):118-27.

- Uhrmann 2020** Uhrmann MF, Lorenz B, Gissel C. Cost effectiveness of voretigene neparvovec for RPE65-mediated inherited retinal degeneration in Germany. *Trans Vis Sci Tech.* 2020;9(9):17.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Viriato 2019** Viriato, D., Bennett, N., Sidhu, R. et al. An Economic Evaluation of Voretigene Neparvovec for the Treatment of Biallelic RPE65-Mediated Inherited Retinal Dys-trophies in the UK. *Adv Ther* 37, 1233-1247 (2020).
- Zarządzenie NFZ 182/2019/DSOZ** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 182/2019/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Załącznik 7
- Zarządzenie NFZ 25/2020/DSOZ** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 25/2020/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarza-dzenie-nr-252020dsoz,7136.html> dostęp: 2021.02.26.
- Zarządzenie NFZ 29/2021/DGL** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 29/2021/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zar-zadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-292021dgl,7315.html> dostęp: 2021.02.26.
- Zarządzenie NFZ 4/2021/DSOZ** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 4/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarza-dzenie-nr-142021dsoz,7300.html> dostęp: 2021.02.26.
- Zimmermann 2018** Zimmermann M., et al. Cost Utility of Voretigene Neparvovec for Biallelic RPE65-Mediated Inherited Retinal Disease. *Value in Health, Volume 22, Issue 2, February 2019, Pages 161-167.*
- ZIN 2020** ZIN <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/advie-zen/2020/02/17/pakketadvies-voretigene-neparvovec-Luxturna®> dostęp: 2020.09.10.